

---

# Guia de cuidados para dispensação de medicamentos potencialmente perigosos

Gabriel Rodrigues Martins de Freitas  
(organizador)

---

# Guia de cuidados para dispensação de medicamentos potencialmente perigosos



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA**

**Reitor**

VALDINEY VELOSO GOUVEIA

**Vice-Reitora**

LIANA FILGUEIRA ALBUQUERQUE

**Pró-Reitor PRPG**

GUILHERME ATAÍDE DIAS



**EDITORA UFPB**

**Diretor**

REINALDO FARIAS PAIVA DE LUCENA

**Chefe de produção**

JOSÉ AUGUSTO DOS SANTOS FILHO

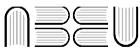
**Conselho editorial**

Adailson Pereira de Souza (Ciências Agrárias)  
Eliana Vasconcelos da Silva Esvael (Linguística, Letras e Artes)  
Fabiana Sena da Silva (Interdisciplinar)  
Gisele Rocha Côrtes (Ciências Sociais Aplicadas)  
Ilda Antonieta Salata Toscano (Ciências Exatas e da Terra)  
Luana Rodrigues de Almeida (Ciências da Saúde)  
Maria de Lourdes Barreto Gomes (Engenharias)  
Maria Patrícia Lopes Goldfarb (Ciências Humanas)  
Maria Regina Vasconcelos Barbosa (Ciências Biológicas)

**Conselho científico**

Maria Aurora Cuevas-Cerveró (Universidad Complutense Madrid/ES)  
José Miguel de Abreu (UC/PT)  
Joan Manuel Rodriguez Diaz (Universidade Técnica de Manabí/EC)  
José Manuel Peixoto Caldas (USP/SP)  
Letícia Palazzi Perez (Unesp/Marília/SP)  
Anete Roese (PUC Minas/MG)  
Rosângela Rodrigues Borges (UNIFAL/MG)  
Silvana Aparecida Borsetti Gregorio Vidotti (Unesp/Marília/SP)  
Leilah Santiago Bufrem (UFPR/PR)  
Marta Maria Leone Lima (UNEB/BA)  
Lia Machado Fiuzza Fialho (UECE/CE)  
Valdonilson Barbosa dos Santos (UFCEG/PB)

**Editora filiada à:**



Associação Brasileira  
das Editoras Universitárias

Gabriel Rodrigues Martins de Freitas  
(organizador)

# Guia de cuidados para dispensação de medicamentos potencialmente perigosos

João Pessoa  
Editora UFPB  
2020

Direitos autorais 2020 – Editora UFPB  
Efetuado o Depósito Legal na Biblioteca Nacional, conforme a  
Lei nº 10.994, de 14 de dezembro de 2004.

Todos os direitos reservados à Editora UFPB

É proibida a reprodução total ou parcial, de qualquer forma ou por qualquer meio. A violação dos direitos autorais (Lei nº 9.610/1998) é crime estabelecido no artigo 184 do Código Penal.  
O conteúdo desta publicação é de inteira responsabilidade do autor.

**Projeto Gráfico**  
Editora UFPB

**Catálogo na publicação**  
**Seção de Catalogação e Classificação**

G943 Guia de cuidados para dispensação de medicamentos potencialmente perigosos / Gabriel Rodrigues Martins de Freitas (organizador). - João Pessoa: Editora UFPB, 2020.

392 p. il.

Recurso digital (3,7 MB)

Formato: PDF

Requisitos do Sistema: Adobe Acrobat Reader

ISBN: 978-65-5942-043-8

1. Medicamentos. 2. Administração de medicamentos. 3. Guia de cuidados. 4. Medicalização social. 5. Medicamentalização. 6. MPP. I. Freitas, Gabriel Rodrigues Martins de. II. Título.

UFPB/BC

CDU 515

Livro aprovado para publicação através do Edital Nº 01/2020/Editora Universitária/UFPB - Programa de Publicação de E-books.

**EDITORA UFPB**

Cidade Universitária, Campus I, Prédio da editora Universitária,  
s/n João Pessoa – PB .• CEP 58.051-970

<http://www.editora.ufpb.br>

E-mail: [editora@ufpb.br](mailto:editora@ufpb.br)

Fone: (83) 3216-7147

*“Há medicamentos para toda a espécie de doenças, mas, se esses medicamentos não forem dados por mãos bondosas, que desejam amar, não será curada a mais terrível das doenças: a doença de não se sentir amado.”*  
**Madre Teresa de Calcutá**

*“Primum non nocere”*  
**Hipócrates**

## SUMÁRIO

**APRESENTAÇÃO..... 11**

**MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE PERIGOSOS: CONSIDERAÇÕES  
GERAIS ..... 15**

*Camila Gurgel Dantas de Paula  
Wellington Barros da Silva  
Gabriel Rodrigues Martins de Freitas*

**CUIDADOS NA DISPENSAÇÃO DE MEDICAMENTOS  
POTENCIALMENTE PERIGOSOS ..... 33**

*Ravena Melo Ribeiro da Silva  
Wellington Barros da Silva  
Gabriel Rodrigues Martins de Freitas*

***MEDICATION WITHOUT HARM: TRANSIÇÃO DE CUIDADO,  
SITUAÇÃO DE ALTO RISCO, POLIMEDICAÇÃO ..... 47***

*Paulo Henrique Santos Andrade  
Gabriel Rodrigues Martins de Freitas*

### SEÇÃO I

#### MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE PERIGOSOS

**METOTREXATO (MTX) ..... 62**

*Ana Cristina Lo Prete  
Cleyton Oliveira Bezerra*

**METFORMINA..... 70**

*Thamires Lucena da Silva  
Francilene Amaral da Silva*

**OUTROS HIPOGLICEMIANTES ORAIS..... 77**

*Ana Flávia Chaves Uchôa  
Jayne Muniz Fernandes  
Agnes Nogueira Gossenheimer*

<b>INSULINAS .....</b>	<b>87</b>
	<i>Petruska Pessoa da Silva Souza Thais Teles de Souza Gabriel Rodrigues Martins de Freitas</i>
<b>VARFARINA .....</b>	<b>101</b>
	<i>Sarah Alves dos Santos Trindade Bagnólia Araújo Costa</i>
<b>NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS (APIXABANA, DABIGATRANA E RIVAROXABANA) .....</b>	<b>112</b>
	<i>Moisés Dantas Cartaxo de Abreu Pereira Ana Cristina Lo Prete</i>
<b>HEPARINAS, INCLUINDO HEPARINA NÃO FRACIONADA E DE BAIXO PESO MOLECULAR.....</b>	<b>123</b>
	<i>Mateus Porto Alves de Araújo Walleri Christini Torelli Reis</i>
<b>DIGOXINA.....</b>	<b>132</b>
	<i>Ana Luiza de Sá Teles e Lima Bagnólia Araújo Costa</i>
<b>DIURÉTICOS (FUROSEMIDA E HIDROCLOROTIAZIDA) .....</b>	<b>138</b>
	<i>Ludmila Emilly da Silva Gomes Bagnólia Araújo Costa</i>
<b>ANTIEPILÉPTICOS.....</b>	<b>150</b>
	<i>Julyanna Dantas Medeiros Paula Benvindo Ferreira</i>
<b>ANTIRRETROVIRAIS .....</b>	<b>162</b>
	<i>Lucas Santos Chagas Mateus Porto A. de Araújo Paulo Henrique Santos Andrade</i>

<b>ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINES)</b> .....	<b>171</b>
<i>Camylla Araújo Correia</i> <i>Camila Gurgel Dantas de Paula</i>	
<b>ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (AAS)</b> .....	<b>180</b>
<i>Ana Flávia Chaves Uchôa</i> <i>Marcos Valério Santos da Silva</i> <i>Gabriel Rodrigues Martins de Freitas</i>	
<b>GLICOCORTICOIDES</b> .....	<b>189</b>
<i>Larissa Figueiredo Pacheco</i> <i>Márcia dos Angeles Luna Leite</i>	
<b>OPIOIDES</b> .....	<b>199</b>
<i>Thamires Lucena da Silva</i> <i>Carlos Eduardo Da Silva Carvalho</i> <i>Anderson Fellyp Avelino Diniz</i>	
<b>PROPILTIOURACILA (PTU)</b> .....	<b>208</b>
<i>Lailla Yasmin Pereira</i> <i>Islania Giselia Albuquerque Goncalves</i>	
<b>BETABLOQUEADORES</b> .....	<b>218</b>
<i>Jayne Muniz Fernandes</i> <i>Agnes Nogueira Gossenheimer</i>	
<b>ANTIBIÓTICOS</b> .....	<b>227</b>
<i>Maria Luiza da Silva</i> <i>Gleice Rayanne da Silva</i> <i>Eloiza Helena Campana</i>	
<b>IMUNOSSUPRESSORES (AZATIOPRINA, CICLOSPORINA E TACROLIMUS)</b> .....	<b>239</b>
<i>Ana Luiza de Sá Teles e Lima</i> <i>Sarah Alves dos Santos Trindade</i> <i>Rodrigo Silveira Pinto</i>	

**MEDICAMENTOS DA CATEGORIA DE RISCO D E X NA GRAVIDEZ.... 250**

*Bruno Vinicius da Silva Moura  
Camylla Araújo Correia  
Vanessa Maria de Souza Fernandes Vieira*

**SEÇÃO II**

**MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE IMPRÓPRIOS PARA IDOSOS**

**ANTICOLINÉRGICOS ..... 259**

*Petruska Pessoa da Silva Souza  
Julyanna Dantas Medeiros  
Fernando Henrique Oliveira de Almeida*

**ANTIPARKINSONIANOS..... 269**

*Bianca Lira Cordeiro Tavares  
Ludmila Emily da Silva Gomes  
Francilene Amaral da Silva*

**BENZODIAZEPÍNICOS..... 277**

*Carlos Eduardo Da Silva Carvalho  
Thais Teles De Souza  
Gabriel Martins Rodrigues de Freitas*

**HIPNÓTICOS NÃO-BENZODIAZEPÍNICOS ..... 295**

*Evyllen M. C. Soares  
Fernando H. O. de Almeida  
Moisés Dantas Cartaxo de Abreu Pereira*

**ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ..... 304**

*Ana Maria de Araújo Campelo  
Laila Yasmin Pereira  
Walleri Christini Torelli Reis*

**ANTIPSICÓTICOS ..... 314**

*Evyllen Myllena Cardoso Soares  
Larissa Figueiredo Pacheco  
Rodrigo Silveira Pinto*

<b>ALFA-AGONISTAS CENTRAIS E ANTAGONISTAS ALFA-1.....</b>	<b>324</b>
	<i>Maria Luiza da Silva</i> <i>Aline de Jesus Santos</i>
<b>NIFEDIPINA .....</b>	<b>335</b>
	<i>Bruno Vinicius da Silva Moura</i> <i>Aline de Jesus Santos</i>
<b>AMIODARONA .....</b>	<b>344</b>
	<i>Bianca Lira Cordeiro Tavares</i> <i>Ravena Melo Ribeiro da Silva</i>
<b>RELAXANTES MUSCULARES.....</b>	<b>351</b>
	<i>Paulo Garcia Normando</i> <i>Thais Teles de Souza</i> <i>Gabriel Rodrigues Martins de Freitas</i>
<b>ÓLEO MINERAL .....</b>	<b>363</b>
	<i>Bianca Genovefa Braciak</i> <i>Paula Benvindo Ferreira</i>
<b>INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS.....</b>	<b>371</b>
	<i>Ana Maria Campêlo de Araújo</i> <i>Ravena Melo Ribeiro da Silva</i>
<b>METOCLOPRAMIDA.....</b>	<b>379</b>
	<i>Lucas Santos Chagas</i> <i>Anderson Fellyp Avelino Diniz</i>
<b>SOBRE O ORGANIZADOR.....</b>	<b>385</b>
<b>SOBRE OS AUTORES .....</b>	<b>385</b>

## APRESENTAÇÃO

Atualmente, é praticamente impossível imaginarmos um mundo sem medicamentos. Eles fazem parte de nossa rotina, seja para tratar uma condição crônica de saúde, seja para aliviar um sintoma relacionado a alguns problemas de saúde autolimitados.

No entanto, em várias ocasiões, tornou-se rotineiro o uso de medicamentos pelas pessoas sem o devido suporte assistencial que deveria ser realizado na maioria dos casos sob a supervisão e orientação de um profissional da saúde.

Fenômeno característico das sociedades contemporâneas, a medicalização social, incluído o uso demasiado e por vezes desnecessário de medicamentos, o que chamamos de medicamentação, é muito mais custoso para a sociedade face às suas consequências clínicas, sanitárias e econômicas. A indiossincrasia social e técnica que dela decorre costumamos designar de “uso irracional de medicamentos”.

Faz mais de 30 anos, desde que se definiu a racionalidade no uso de medicamentos como aquela situação na qual “os pacientes recebem medicamentos apropriados às suas necessidades clínicas, em doses adequadas e individualizadas,

pelo período de tempo necessário e a um custo razoável para eles e sua comunidade”<sup>1</sup>.

O uso irracional, inapropriado ou mesmo os erros de medicação, podem causar danos de gravidades diversas para o usuário de medicamentos, gerando um consumo desnecessário e evitável, constituindo um círculo vicioso, contraprodutivo e oneroso para o sistema de saúde.

Então, introduziu-se também o conceito de qualidade no uso medicamentos, que de forma geral significa decidir se um determinado medicamento é apropriado, avaliar qual medicamento é o mais apropriado para o uso, em determinada condição de saúde, e acompanhar a segurança e a eficácia do medicamento para garantir que sejam alcançados os melhores resultados possíveis.

Adicionalmente, temos que alguns medicamentos são mais perigosos que outros. Entenda por perigoso, aqueles que têm uma probabilidade maior de causar dano às pessoas, principalmente se existir algum erro no processo de uso destes. Estes medicamentos são classificados como potencialmente perigosos, ou então somente de “alto risco”.

---

<sup>1</sup> Conferencia de expertos sobre Uso Racional de los Medicamentos, 1985, Nairobi, Kenia. Uso racional de los medicamentos: informe de la Conferencia de Expertos, Nairobi, 25-29 de noviembre de 1985. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1986. 304p.

O potencial dano causado pelo uso de medicamentos requer abordagem sistêmica e interdisciplinar, trabalho colaborativo entre as profissões de saúde e principalmente a importante intervenção do farmacêutico.

Fruto de uma colaboração entre o Centro de Informação sobre Medicamentos da Universidade Federal da Paraíba (CIM-UFPB), diversos docentes e estudantes, elaboramos este material com o propósito de fornecer às farmacêuticas e farmacêuticos, as ferramentas e os conhecimentos necessários para que desenvolvam parte das competências necessárias para prevenir o dano, promover a segurança e melhorar a efetividade do uso daqueles medicamentos que requerem atenção. Por outro lado, acreditamos que este guia poderá ser útil tanto para os farmacêuticos, como para outros profissionais envolvidos com o processo de uso de medicamentos, nos diferentes níveis de atenção.

Esperamos que o conteúdo do livro seja de utilidade prática para os seus leitores. Nossa pretensão é que se constitua como mais uma referência de suporte ao trabalho dos farmacêuticos na provisão de cuidado às pessoas e na promoção da segurança do paciente. Críticas e sugestões são mais que bem-vindas. Como se pode esperar de qualquer publicação técnica e

acadêmica, o conteúdo deste livro está sujeito à constantes modificações que decorram de novas evidências científicas e da evolução do conhecimento sobre os temas abordados. Receberemos com muita gratidão a colaboração, críticas e sugestões para o aperfeiçoamento e atualização de novas versões desta obra.

***Gabriel Rodrigues Martins de Freitas***  
*Docente do Departamento Ciências Farmacêuticas*  
*(DCF-UFPB)*  
*e Coordenador do Centro de Informação sobre Medicamentos*  
*(CIM-UFPB)*

## **MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE PERIGOSOS**

*Camila Gurgel Dantas de Paula  
Wellington Barros da Silva  
Gabriel Rodrigues Martins de Freitas*

### **CONSIDERAÇÕES GERAIS**

*Medicamentos potencialmente perigosos (MPPs)*, também denominados medicamentos de *alto risco* ou *alta vigilância*, são definidos<sup>1</sup> como “aqueles que apresentam risco aumentado de provocar danos significativos aos pacientes em decorrência de *falha no processo de utilização*”. Essas falhas podem ocorrer em várias etapas do processo de uso de medicamentos, seja na fase da prescrição, administração, dispensação ou até mesmo na adesão do paciente ao tratamento, o que implica na necessidade de envolvimento e na responsabilidade de diversos profissionais de saúde no enfrentamento a esses problemas.

O Instituto de Práticas de Medicamentos Seguros (ISMP) tem publicado ao longo dos anos listas de medicamentos com o objetivo de sensibilizar e estimular a adoção de medidas de prevenção de erros de medicação nas instituições e sistemas de saúde, admoestando profissionais e gestores de saúde à implementação de estratégias de redução do risco associado ao uso daqueles

medicamentos, com o consequente aumento dos níveis de segurança do paciente.

Constituem um tema bastante discutido na área hospitalar, tanto devido à extensa utilização na rotina desse serviço, quanto ao fato de que os dados clínicos e a evolução dos pacientes são mais facilmente acessados nesse ambiente, porém o mesmo não ocorre na área ambulatorial. Dessa forma, é necessário implementar estratégias para reduzir o risco em torno do uso desses medicamentos, especialmente no *ambiente ambulatorial* ou *comunitário*, foco deste livro.

## **Medicamentos Potencialmente Perigosos no âmbito hospitalar**

Um estudo realizado para analisar erros de prescrição de MPPs em um hospital terciário no Distrito Federal<sup>2</sup> revelou que 75% dos pacientes da amostra fizeram uso, por pelo menos um dia, de algum desses medicamentos durante o período de internação. Em outro estudo<sup>3</sup>, a avaliação de notificações de farmacovigilância emitidas durante o período de cinco anos em um hospital universitário do estado de São Paulo revelou que 23,9% estavam relacionadas a MPPs, sendo que 15,95% dessas foram associadas a reações adversas a medicamentos (RAMs).

Visto isso, fica clara a importância do profissional de saúde não só conhecer os medicamentos classificados como potencialmente perigosos, mas também ser capaz de identificar os possíveis problemas por eles causados.

Mesmo assim, uma pesquisa realizada em 2018<sup>4</sup> em quatro hospitais do estado de São Paulo quanto à identificação de MPPs e barreiras de prevenção de erros, alertou para falhas no reconhecimento desses medicamentos. Um exemplo apontado foi o tramadol, analgésico opioide de ação central, usado na prática clínica por 99% dos entrevistados, porém classificado como MPP por apenas 46% deles. Outros exemplos que apresentaram identificação limitada foram o cloreto de sódio a 20%, glicose hipertônica, nutrição parenteral, lidocaína, enoxaparina e insulina subcutânea.

Ainda no contexto hospitalar, Tramontina e colaboradores<sup>5</sup> realizaram, em 2018, uma investigação sobre morbidade relacionada a medicamentos e suas causas no serviço de emergência de um hospital universitário do sul do Brasil. Foi observado que 14,6% do público-alvo procurou o serviço devido a um problema relacionado a medicamento e a maioria desses pacientes (92,3%) apresentava alguma doença crônica: diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca,

entre outras, sugerindo que a utilização de medicamentos potencialmente perigosos e de baixo índice terapêutico foi considerada um fator associado ao desenvolvimento de morbidade relacionada ao uso de medicamentos.

### **Medicamentos Potencialmente Perigosos nos serviços de saúde ambulatoriais e comunitários**

Nos serviços de saúde ambulatoriais ou comunitários, propostas para que o profissional farmacêutico execute na prática uma dispensação segura ainda são bastante insipientes. Pesquisas encontram-se majoritariamente voltadas para a determinação da incidência e/ou avaliação dos tipos de erros de medicação presentes no serviço, mas poucas demonstram estratégias para a melhoria desse processo.

Porém, modelos de risco<sup>6</sup> para melhorar a segurança da dispensação de MPPs e diminuir a incidência de erros preveníveis a nível ambulatorial vêm sendo propostos em outros países. Esses modelos definem as maneiras pelas quais as falhas e vulnerabilidades do processo e os elementos comportamentais se combinam para levar aos erros de medicação.

No contexto da atenção primária, com o intuito de identificar prescrições de medicamentos de alto risco<sup>7</sup> para

pacientes com multimorbidades crônicas de um serviço francês, Clerc e colaboradores (2020) concluíram que a prevalência e a potencial gravidade de erros de prescrição são altas no grupo estudado. Prescrições de alto risco foram identificadas para mais da metade dos pacientes e houve contra-indicação de prescrição para 29% dos casos com multimorbidades, sendo os inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA), beta-agonistas inalatórios, antagonista do receptor de angiotensina II, AINEs, antidepressivos e antidiabéticos orais os prevalentes.

Para uma melhor visualização do impacto que os MPPs de uso ambulatorial causam na população, destaca-se uma revisão realizada por Huang e Khalil<sup>8</sup>, em 2020, para determinar, no contexto de atenção primária à saúde, as classes de medicamentos mais associadas a RAMs. Foi observado que num período de quinze anos (2003-2018), classes que atuam no sistema cardiovascular (beta bloqueadores, diuréticos e iECA), assim como varfarina, agentes antipsicóticos e analgésicos opioides foram as mais envolvidas nos relatos de RAMs.

É interessante ressaltar que não só os medicamentos tarjados são considerados de alto risco. Alguns fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são classificados como medicamentos isentos de prescrição (MIPs), não exigindo, para o

seu uso/dispensação, a retenção de receita, estando facilmente acessíveis à população nas prateleiras das farmácias. Os AINEs são uma classe que apresentam alta incidência de efeitos colaterais e múltiplos efeitos adversos nos tecidos e sistemas do corpo humano, com ênfase para o trato gastrointestinal, aparelho renal e cardiovascular<sup>9</sup> e, assim, devem ter sua dispensação monitorada o mais próximo possível, principalmente para grupos específicos de usuários como os idosos, gestantes, lactantes e crianças.

Nesse contexto, a morbimortalidade e os riscos associados ao uso ambulatorial de medicamentos constituem um problema que merece atenção pelos profissionais da saúde, especialmente os farmacêuticos, tendo em vista a acessibilidade que os mesmos apresentam frente à população.

Além da possibilidade de causar desfechos clínicos negativos (*internação ou prolongamento dessa, descontinuação de um tratamento imprescindível e até mesmo o óbito*), é importante observar que os desfechos econômicos também são impactados quando da morbidade associada ao uso de medicamentos. Freitas e colaboradores<sup>10</sup> estimaram que o custo da morbidade relacionada a medicamentos no Brasil representaria quase US\$ 18 bilhões (US\$ 9 - US\$ 27 bilhões, projetando um cenário de melhor e pior caso), anualmente. Levando em consideração que esse valor

é cinco vezes superior ao que o Ministério da Saúde gasta para garantir medicamentos gratuitos no Brasil, fica evidente a importância de profissionais da saúde atuarem como disseminadores de informações sobre uso de medicamentos, com o intuito de prevenir esses eventos, independentemente do nível de atenção à saúde onde o usuário está inserido.

Instituído em 2013 com o objetivo de contribuir para a qualificação do cuidado em saúde em todos os estabelecimentos de saúde do Brasil, o Programa Nacional de Segurança do Paciente<sup>11</sup> elenca a “prescrição, transcrição, dispensação e administração de medicamentos, sangue e hemoderivados” como uma das áreas importantes para a sua efetivação, demonstrando, dessa forma, a necessidade de se fomentar atividades que auxiliem o uso racional e seguro de medicamentos através do processo de dispensação.

A depender do ambiente de atenção em saúde onde o medicamento será dispensado (farmácia- *com* ou *sem manipulação*, hospital, posto de saúde, entre outros), os processos que dão suporte à dispensação serão diferentes e, embora seja considerada um ato privativo do profissional Farmacêutico, esta atividade pode necessitar da interação com outros profissionais de saúde para ocorrer de maneira correta. O Quadro 1.1

demonstra algumas possibilidades de estratégias de suporte à dispensação de medicamentos tanto em nível ambulatorial quanto hospitalar.

Nos ambientes de dispensação que envolvem majoritariamente a presença do profissional Farmacêutico, especificamente nas farmácias comunitárias, o mesmo pode exercer as atribuições clínicas relativas ao cuidado à saúde respaldadas pela resolução nº585 do Conselho Federal de Farmácia<sup>12</sup>, tanto para rastrear riscos, bem como garantir a segurança do uso ao realizar intervenções quando da dispensação de Medicamentos Potencialmente Perigosos, sejam eles categorizados como de venda livre ou tarjado (com ou sem retenção de receita). Dessa forma: *analisar a prescrição quanto aos aspectos legais e técnicos, realizar anamnese farmacêutica, verificar sinais e sintomas e prover a consulta farmacêutica* em local apropriado são algumas das atividades passíveis de serem realizadas pelo Farmacêutico objetivando uma dispensação mais segura.

Recomenda-se que o farmacêutico selecione de forma criteriosa e aplicada à sua realidade de trabalho, as melhores estratégias de redução de erros, tanto na dispensação, quanto no uso efetivo de medicamentos pelo paciente. O ideal é que seja

utilizada uma combinação de estratégias focadas na identificação das fontes de erros e na resolução de problemas no processo de uso como um todo, considerando sua multifatorialidade e abordando principalmente os fatores humanos, culturais e aqueles que de forma sistemática conduzem a erros no sistema.

Essas estratégias (Quadro 1.1) devem incluir algum nível de padronização de procedimentos, instituindo processos de checagens sistemáticas, o uso de alertas (incluindo os alertas automatizados com auxílio das tecnologias digitais), entre outras ações, destacando principalmente os procedimentos de estratificação de grupos de pacientes que apresentam maior risco no uso de MPPs, a utilização de ferramentas de comunicação e a promoção das abordagens participativas de educação e orientação do paciente.

Quadro 1.1- Estratégias de suporte à dispensação de medicamentos em nível hospitalar e ambulatorial.

<b>Nível hospitalar</b>	<b>Nível ambulatorial</b>
Estímulo a comunicação efetiva com a equipe da enfermagem;	Analisar a prescrição quanto aos aspectos legais e técnicos;
Orientações e treinamentos permanentes sobre os riscos e possíveis consequências do uso de MPPs;	Realizar anamnese farmacêutica;
Diferenciação através de sinalização com cores, letras e/ou pictogramas;	Verificar sinais e sintomas;
Prática da dupla- checagem e	Prover consulta farmacêutica e
Notificações mais frequentes em farmacovigilância.	Fazer uso de recursos visuais impressos sobre alertas de situações que configurem um evento negativo associado ao uso do medicamento.

Independente do ambiente em saúde, fica claro que a *comunicação interprofissional* deve existir de maneira efetiva para evitar que possam ocorrer danos aos usuários. Estudo já demonstrou que a comunicação interprofissional pode ajudar a *determinar como e por que* os erros de medicação e as lacunas nas equipes de saúde ocorrem, podendo gerar esses erros<sup>13</sup>.

Para o profissional farmacêutico, a *habilidade de comunicação* (seja interprofissional ou farmacêutico-paciente)

requer um esforço necessário, tendo em vista as lacunas que muitas vezes surgem durante a graduação. Em um contexto ambulatorial, a comunicação com o paciente terá como finalidades principais o aconselhamento e a educação quanto ao uso e cuidados corretos com o medicamento e quanto aos procedimentos de otimização da terapêutica e a promoção da adesão, com a consequente melhoria da eficiência do tratamento e redução dos riscos<sup>14</sup>.

## **USO DE MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE PERIGOSOS POR IDOSOS**

O aumento da expectativa de vida dos brasileiros acarretou uma série de mudanças no perfil de morbidade e no modelo de assistência à saúde, onde condições crônicas como hipertensão, diabetes e dislipidemia ganham papel de destaque na população idosa, o que gera um aumento na quantidade de medicamentos utilizados diariamente e, conseqüentemente, dos riscos a eles associados. Os idosos constituem, portanto, uma faixa etária que requer mais atenção no momento da dispensação.

Assim, é pertinente destacar que além dos MPPs, existem outras classificações de medicamentos que oferecem maior risco aos idosos, como os Medicamentos Potencialmente Inapropriados

para Idosos (MPIs) segundo critérios de *Beers*, os critérios “START/STOPP”, entre outros.

De forma resumida, o “critério de *Beers*” é uma lista de MPIs que devem ser evitados por idosos na maioria das circunstâncias ou sob situações específicas, como em certas doenças ou condições clínicas<sup>15</sup>. Já o critério START/STOPP, além de incluir uma lista de MPIs, também possui o intuito de auxiliar na detecção de prescrições inadequadas e omissas para pacientes idosos<sup>16</sup>.

Portanto, destaca-se a necessidade de o profissional farmacêutico ter conhecimento dessas listas, a fim de realizar intervenções na dispensação com o intuito de amenizar os riscos associados ao uso de medicamentos por idosos.

O ISMP Brasil divulgou, em 2017, um boletim<sup>17</sup> sobre medicamentos associados à ocorrência de quedas, uma situação comum que pode causar danos a pessoas de todas as idades, em especial aos idosos.

Esses danos podem impactar negativamente e ser mensurados em diversas esferas, sejam elas psicológicas, físicas ou financeiras. Quanto aos medicamentos com potencial para causar quedas, há destaque para os que provocam sedação/tontura, como os benzodiazepínicos, opioides e

hipnótico-sedativos. Além disso, anti-hipertensivos, diuréticos e hipoglicemiantes também foram citados como medicamentos que merecem mais cuidado quanto à prevenção de quedas.

Assim, o surgimento de RAMs nessa faixa etária pode ser um fator contribuinte para agravar problemas de saúde e até mesmo aumentar as internações hospitalares. Somado a isso, alterações fisiológicas também contribuem para o surgimento de problemas de saúde autolimitados, causando aumento no uso de medicamentos isentos de prescrição, muitas vezes por meio da automedicação.

No processo de organização, gerenciamento e provisão da assistência, a inclusão de ações e protocolos para a prevenção dos erros associados ao uso de MPPs no trabalho em equipe multiprofissional adquire uma importância fundamental, não apenas resumindo as atividades do profissional ao conhecimento dos medicamentos classificados como potencialmente perigosos, mas também adotando uma postura colaborativa que seja capaz de identificar os possíveis problemas por eles causados, estimar suas consequências e implementar as medidas resolutivas que ampliam a qualidade e a segurança da assistência.

No trabalho em equipe, o conhecimento sobre Medicamentos Potencialmente Perigosos, e o domínio de

ferramentas para a sua dispensação segura, tornam o profissional farmacêutico capaz de assumir papel importante como provedor de informações sobre a utilização de medicamentos de uso ambulatorial com risco potencial para a saúde, bem como atuar no rastreamento de usuários que apresentam contraindicações para o seu uso.

Saedder e colaboradores conduziram uma revisão sistemática<sup>18</sup> para definir medicamentos potencialmente perigosos (ou de alto risco). O estudo demonstrou que 10 fármacos foram responsáveis por 73% de todos os fármacos que causaram eventos fatais (metotrexato, varfarina, opioides, digoxina, teofilina, outros anticoagulantes, ácido acetilsalicílico, anti-inflamatórios não esteroidais, betabloqueadores e antibióticos). Da mesma forma, 20 medicamentos representaram 84% de todos os medicamentos que causaram eventos não fatais. No total, estas duas listas compreendem 23 medicamentos ou classes e representam 82% de todos os eventos adversos sérios.

Nos próximos capítulos deste livro, serão abordadas, de maneira individualizada, as classes (e também medicamentos isolados) mais descritos como causadores de danos graves quando algum erro no processo de uso destes ocorre. No caso das classes de medicamentos, optou-se por exemplificar com um

princípio ativo, com a finalidade de orientar a conduta de dispensação dos demais medicamentos da classe, no que se refere a sinais de alerta e contraindicações.

Esperamos que isto possa auxiliar na adoção de estratégias para nortear e/ou melhorar o processo de dispensação. Recomendamos a construção de tabelas orientativas para a rotina de dispensação destes fármacos.

## REFERÊNCIAS

- 1 Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. Medicamentos Potencialmente Perigosos de uso hospitalar e ambulatorial – Listas atualizadas 2015. Bol ISMP-Brasil [Internet]. 2015 [cited 2020 Jun 22];4(3):1–8. Available from: [www.ismp-brasil.org](http://www.ismp-brasil.org)
- 2 Gomes GD, Erros SE, Correspondente A, Dias A, Galato1 D, Vitória Da Silva E. Erros de prescrição de medicamentos potencialmente perigosos em um hospital terciário. Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde São Paulo. 2017;8(3):42–7.
- 3 Basile LC, Santos A Dos, Stelzer LB, Alves RC, Fontes CMB, Borgato MH, et al. Análise das ocorrências de incidentes relacionados aos medicamentos potencialmente perigosos dispensados em hospital de ensino. Rev Gauch Enferm. 2019 Jan 10;40(spe):e20180220.
- 4 Reis MAS dos, Gabriel CS, Zanetti ACB, Bernardes A, Laus AM, Pereira LRL. Medicamentos Potencialmente Perigosos:

Identificação De Riscos E Barreiras De Prevenção De Erros Em Terapia Intensiva. *Texto Context - Enferm.* 2018;27(2):1-9.

- 5 Tramontina MY, Ferreira MB, de Castro MS, Heineck I. Comorbidities, potentially dangerous and low therapeutic index medications: Factors linked to emergency visits. *Cienc e Saude Coletiva.* 2018;23(5):1471-82.
- 6 Horn DM, Cohen MR, Smetzer JL, Westphal JE. Risk models to improve safety of dispensing high-alert medications in community pharmacies. *J Am Pharm Assoc [Internet].* [cited 2020 Jul 20];52:584-602. Available from: [www.japha.org](http://www.japha.org)
- 7 Pascal Clerc, Virginie Boyer, Françoise Haramburu, Annie Fourrier-Reglat, Julien Le Breton. Identifying High-Risk Medication Prescriptions to Prevent Potentially Severe Adverse Drug Events in Primary-Care Patients with Chronic Multimorbidities: The Polychrome Study. *J Pharm Pharmacol.* 2020;8(2):35-43.
- 8 Khalil H, Huang C. Adverse drug reactions in primary care: A scoping review. *BMC Health Serv Res [Internet].* 2020 [cited 2020 Jul 2];20(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4651-7>
- 9 Silva MM, Oliveira MC, Couto VF, Moreira TM, Coelho YN, Nunes CP. O uso crônico de anti-inflamatórios não-esteroidais e seus efeitos adversos. *Cad da Med - UNIFESO [Internet].* 2019 Apr 5 [cited 2020 Jun 30];2(2). Available from: <http://www.revista.unifeso.edu.br/index.php/cadernosdemedicinaunifeso/article/view/1374>

- 10 Freitas GRM, Neyeloff JL, Balbinotto Neto G, Heineck I. Drug-Related Morbidity in Brazil: A Cost-of-Illness Model. *Value Heal Reg Issues* [Internet]. 2018;17:150–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vhri.2018.07.002>
- 11 Ministério da saúde. Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). *AnvisaGov.br* [Internet]. 2013;2013:1–12. Available from: <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/legislacao/item/portaria-529>
- 12 Brasil. conselho federal de farmácia. Resolução no 585, de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. *Вестник Казнму*. 2013;№3:c.30.
- 13 Varpio L, Hall P, Lingard L, Schryer CF. Interprofessional communication and medical error: a reframing of research questions and approaches. *Acad Med*. 2008; 83 (10 Suppl): 76-81.
- 14 Possamai FP, Dacoreggio M dos S. A habilidade de comunicação com o paciente no processo de atenção farmacêutica. *Trab Educ e Saúde*. 2007;5(3):473–90.
- 15 Fick DM, Semla TP, Steinman M, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R, et al. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(4):674–94.
- 16 O'mahony D, O'sullivan D, Byrne S, O'connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially

inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing [Internet]. 2015 [cited 2020 Jul 13];44:213–8. Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/>

- 17 Anacleto T, Nascimento M. Medicamentos associados à ocorrência de quedas. Bol ISMP Bras [Internet]. 2017 [cited 2020 Jun 22];6. Available from: [www.ismp-brasil.org](http://www.ismp-brasil.org)
- 18 Saedder E, Brock B, Nielsen L, Bonnerup D, Lisby M. Identifying high-risk medication: a systematic literature review. European Journal of Clinical Pharmacology. 2014 Junho: p. 637-645.

# **CUIDADOS NA DISPENSAÇÃO DE MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE PERIGOSOS**

*Ravena Melo Ribeiro da Silva  
Wellington Barros da Silva  
Gabriel Rodrigues Martins de Freitas*

A terapia medicamentosa é fundamental para os cuidados em saúde, de modo a prevenir, tratar ou aliviar o desconforto causado por uma enfermidade<sup>1</sup>. Ainda assim, práticas inseguras e erros de medicação são uma das principais causas de danos evitáveis nos sistemas de saúde em todo o mundo<sup>2</sup>.

Um dos trabalhos precursores a abordar sobre o tema, foi publicado pelo *Institute Of Medicine* (IOM), intitulado “*To Error is Human: Building a Safer Health Care System*”, onde estimava que a cada ano, apenas nos Estados Unidos, mais de 7.000 pessoas morriam decorrente a erros de medicação<sup>3</sup>. A partir de então diversas ações foram desenvolvidas e, em março de 2017, a Organização Mundial da Saúde (OMS) lançou seu 3º Desafio Global de Segurança do Paciente com o tema “Medicação sem Danos” (em inglês, “*Medication Without Harm*”), em que a meta era de reduzir, globalmente, até 2020, em 50% os danos graves e evitáveis

relacionados a medicamentos. O documento supracitado revela que, somente nos Estados Unidos, os erros de medicação causam pelo menos uma morte por dia e lesionam cerca de 1,3 milhão de pessoas por ano. Além disso, os custos globais associados a estes erros foram estimados em US\$ 42 bilhões anualmente<sup>2</sup>.

De acordo com o Conselho Nacional de Coordenação para a Notificação e Prevenção de Erros de Medicação (NCC-MERP) um erro de medicação é definido como “qualquer evento evitável que pode causar ou levar ao uso inadequado de medicamentos ou danos ao paciente enquanto o medicamento está no controle do profissional de saúde, paciente ou consumidor<sup>4</sup>.”

O Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (ISMP-Brasil) define os Medicamentos Potencialmente Perigosos (MPP) como “aqueles que apresentam risco aumentado de provocar danos significativos ao paciente em decorrência de uma falha no processo de utilização.” Ainda que erros envolvendo este grupo de medicamentos possam não ser tão frequentes, eles tendem a acarretar consequências mais graves, provocando danos permanentes ou morte<sup>5-7</sup>. Isso ocorre porque estes medicamentos apresentam um baixo índice terapêutico em que pequenas alterações na dosagem ou nas concentrações sanguíneas podem provocar danos relevantes nos pacientes<sup>8</sup>.

Uma revisão sistemática revelou que 27% a 72% dos erros de medicação envolvem MPPs e estes representam entre 11% a 33% de todos os medicamentos estudados. A taxa de prevalência de dano após erro foi de 16,3%, sendo que 7,1% foram considerados graves e letais, levando ao coma e/ou morte<sup>9</sup>.

O ISMP-Brasil elaborou e divulgou três listas elencando os MPPs para uso hospitalar, ambulatorial e instituições de longa permanência, juntamente com recomendações para prevenção de erros envolvendo esses medicamentos - cabe ressaltar que periodicamente esta lista é atualizada.

Classificar estes medicamentos ajuda os profissionais de saúde a ampliar sua atenção para os riscos a eles associados e desenvolver medidas de forma a prevenir danos. Estas medidas são importantíssimas para hospitais, unidades de saúde ou estabelecimentos de prestação de serviços de saúde, como farmácias, por exemplo. Contudo, é vital que os pacientes e seus cuidadores também estejam envolvidos no desenvolvimento destes mecanismos e sejam empoderados sobre os benefícios, riscos e cuidados relacionados à sua farmacoterapia.

Os medicamentos específicos contidos nas listas dos medicamentos potencialmente perigosos podem diferir entre os países. No entanto, geralmente há boa concordância na

apresentação das classes dos anti-infecciosos, potássio e outros eletrólitos, insulina, narcóticos (opioides) e outros sedativos, agente quimioterápicos, heparina e anticoagulantes. Os tipos mais comuns de danos associados a esses medicamentos incluem hipotensão, sangramento, hipoglicemia, delírio, letargia e bradicardia<sup>8,10</sup>.

Erros de medicação podem ocorrer em qualquer fase desta terapia, seja na prescrição, dispensação, preparo ou administração do medicamento<sup>1,8</sup>. Toman-do como base a Resolução do Conselho Federal de Farmácia CFF nº 357/01, a presença e atuação do farmacêutico é requisito essencial para a dispensação de medicamentos, sendo esta uma atribuição indelegável, não podendo ser exercida por mandato, nem por representação<sup>11</sup>.

Vale salientar que a dispensação não tem como única finalidade garantir o acesso ao medicamento, mas também orientar sobre o seu uso adequado, enfatizando a importância da adesão à farmacoterapia e, proteger o paciente de possíveis resultados negativos em decorrência de Problemas Relacionados a Medicamentos (PRMs). Ao final todas as dúvidas deverão ser sanadas<sup>11</sup>.

As taxas de erro de dispensação em ambiente hospitalares e ambulatoriais variam de 0,018% a 24%, deste quase metade dos

incidentes graves são considerados evitáveis<sup>12</sup>. No processo de dispensação de medicamentos, o farmacêutico deve tomar providências para que<sup>11</sup>:

- Seja fornecida toda a informação necessária para o uso correto, seguro e eficaz dos medicamentos, de acordo com as necessidades individuais da pessoa;
- Sejam reforçadas, por escrito ou com material de apoio adequado, as orientações verbais prestadas;
- Sejam destacadas as contraindicações, interações e possíveis efeitos adversos do medicamento (e o que fazer nesses casos);
- Seja assegurado, por meios adequados, que o paciente não tenha dúvidas sobre o modo de ação dos medicamentos, a forma de usar (como, quando e quanto), a duração do tratamento e precauções especiais.

Para que a dispensação ocorra sem falhas ainda é necessário que a farmácia disponha de estrutura organizada, bem como processos de trabalho escritos e difundidos<sup>1</sup>. Entendemos que as atividades do farmacêutico vão além das atribuições clínicas, muitas vezes seu tempo é ocupado por atividades administrativas. Desta forma, o farmacêutico não consegue participar de todas as dispensações ocorridas a nível ambulatorial.

Portanto, recomendamos fortemente que o farmacêutico **treine sua equipe** para que esta possa estar preparada para fornecer as informações acima ou demandar o auxílio do farmacêutico em situações especiais ou pré-estabelecidas. A conscientização da equipe sobre a lista de medicamentos de alto risco e sua importância deve ocorrer como processo de educação continuada. Essa lista juntamente com as orientações para o paciente poderá ser fixada em local visível para consulta rápida.

Algumas estratégias são adotadas de modo a prevenir erros envolvendo esses medicamentos durante dispensação<sup>5-8,13-15</sup>:

- **Armazenar** os MPPs em locais específicos, de acesso limitado, com sinais de alerta em prateleiras, armários, bins ou outros.
- Armazenar medicamentos com som e grafia semelhantes ou com rótulos e embalagens similares em locais distantes um do outro, ressaltando a diferença por meio de letras maiúsculas e negrito.
- Usar **lembretes** para que todos reconheçam os MPPs e tenham cuidado na sua dispensação, prevenindo trocas de medicamentos com nomes similares, colocando rótulos diferenciados ou notas no local da dispensação;

- Desenvolver e implantar procedimentos detalhados e sistemáticos para armazenamento dos medicamentos: prateleiras, armários e gaveteiros organizados por ordem alfabética segundo a denominação genérica e de acordo com a forma farmacêutica (sólidos orais, líquidos orais, injetáveis de pequeno e de grande volume e uso tópico); implantação de normas de conferência dos medicamentos armazenados para evitar que sejam guardados em locais errados ou misturados com outros itens;
- Manter o ambiente de trabalho organizado, controlado (temperatura e iluminação), com número adequado de recursos humanos.
- Evitar **distrações** como telefone, música, conversas paralelas, e o mínimo de interrupções, no momento da separação dos medicamentos;
- Manter a prescrição e medicamentos que serão dispensados juntos durante todo o processo, evitando separar medicamentos de prescrições diferentes de forma concomitante, para **prevenir trocas** de medicamentos;
- O farmacêutico deve avaliar as prescrições antes do início da separação dos medicamentos para evitar que possíveis erros de prescrição se tornem erros de dispensação,

esclarecendo dúvidas em relação à caligrafia médica (**a interpretação ou dedução do conteúdo da prescrição nunca deve ser feita e dúvidas esclarecidas pelo prescritor devem ser documentadas por escrito**);

- Efetuar a conferência final da prescrição com o resultado da dispensação, verificando se o que foi dispensado condiz com o que foi prescrito (Paciente, Medicamento, Dose, Via, Duração).
- Efetuar a **dupla-verificação**.
- **Aconselhar** o paciente informando-os sobre o tratamento terapêutico, o motivo para o uso, quais os seus efeitos, os horários de administração e as reações adversas que poderão ocorrer, utilizando linguagem clara e acessível. O uso de informação de forma escrita e verbal é recomendável e extensiva. Estratégias para o engajamento do paciente, familiares e cuidadores na prevenção de erros de medicação, podem ser consultadas no Boletim do ISMP Brasil - Estratégias Para Envolver o Paciente na Prevenção de Erros de Medicação<sup>1</sup>.

Outra dica importante para evitar erros de dispensação é o cuidado com zeros e abreviaturas. Zeros ou pontuação decimal

mal colocados são causas comuns de má interpretação e erros de medicação. Um erro desses pode fazer com que o paciente tome seu medicamento numa concentração 10 vezes maior, o que é muito grave no caso de alguns medicamentos<sup>15</sup>. Sugerimos a leitura do Boletim do ISMP Brasil - Erros de Medicação Associado a Abreviaturas, Siglas e Símbolos<sup>2</sup>.

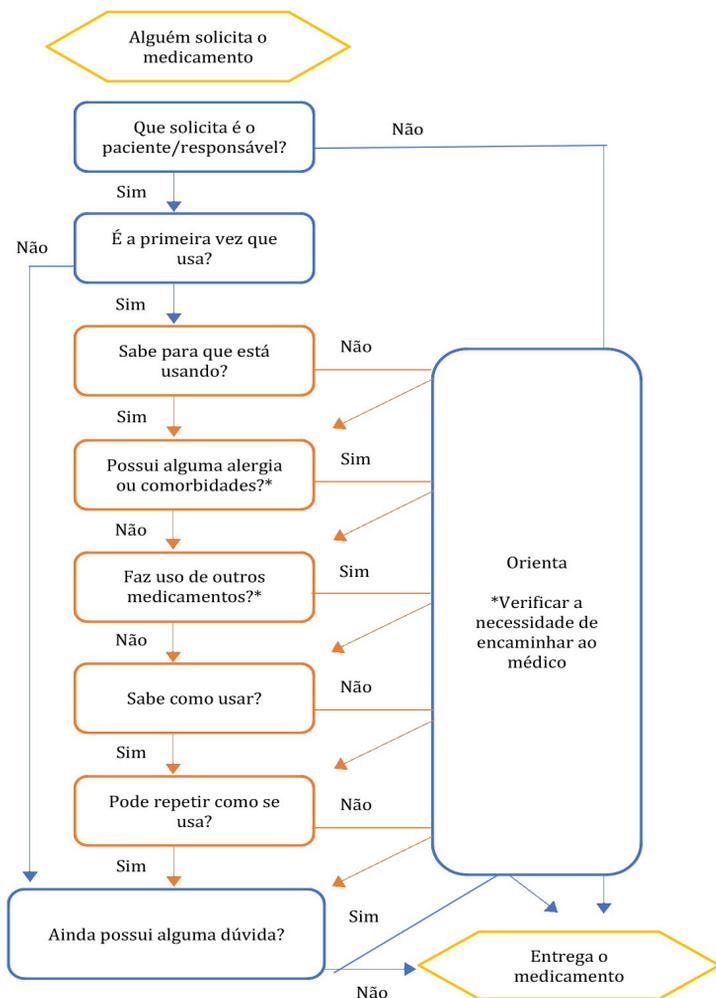
É, também, importante fornecer informações ao paciente sobre o armazenamento de seus medicamentos em casa. Orientar a sempre guardar os medicamentos na embalagem original, longe do alcance de crianças e animais, em lugar seco, fresco e protegido da luz. Os medicamentos não devem ser guardados no banheiro, na cozinha ou dentro do carro. Um fluxograma ilustrativo sobre os passos no processo de dispensação pode ser observado na Figura 2.1.

Figura 2.1 - Fluxograma de ações durante a dispensação de um medicamento

---

<sup>2</sup> Disponível em: <https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2015/07/V4N2.pdf>

## Guia de cuidados para dispensação de medicamentos potencialmente perigosos



Além do fluxograma apresentado na Figura 2.1, foi criado um anagrama (“**DISPENSAR**”) para auxiliar na memorização dos passos fundamentais no momento da dispensação:

**D** - “DADOS DO PACIENTE” (NOME, IDADE, CONTATO)

**I** - “INÍCIO OU CONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO”  
(QUANDO COMEÇOU?)

**S** - SABE PARA QUE ESTÁ USANDO?

**P** - POSSUI ALERGIAS OU COMORBIDADES?

**E** - ELENCO DE MEDICAMENTOS EM USO ATUALMENTE  
PELO PACIENTE

**N** - NECESSIDADE (PARA QUÊ UTILIZA E COMO  
MONITORA?)

**S** - SABE COMO USAR E POR QUANTO TEMPO?

**A** - AVALIAR PARÂMETROS CLÍNICOS (EFETIVIDADE /  
MONITORIZAÇÃO)

**R** - REPETIR ORIENTAÇÕES E VERIFICAR REAÇÕES  
ADVERSAS (MEDICAMENTO JÁ EM USO)

Nos capítulos a seguir, faremos considerações mais específicas sobre a dispensação dos MPPs.

Salientamos aos farmacêuticos que as informações contidas neste livro não foram esgotadas. Desse modo, é

recomendável que informações complementares sobre os medicamentos aqui listados sejam buscadas em outras fontes de informação, para que não restem dúvidas e que as decisões sejam tomadas com base nas melhores evidências clínicas disponíveis. Para tanto, sugerimos algumas outras fontes (Quadro 2.1):

Quadro 2.1 – Sugestões de fontes de informação sobre medicamentos

Fontes	Acesso
UpToDate	<a href="http://www.uptodate.com/">http://www.uptodate.com/</a>
Micromedex	<a href="http://micromedex.com/">http://micromedex.com/</a>
Drugs.com	<a href="http://drugs.com/">http://drugs.com/</a>
Medscape	<a href="http://www.medscape.com/">http://www.medscape.com/</a>
Lexicomp	<a href="http://www.online.lexi.com/">http://www.online.lexi.com/</a>
Formulário Terapêutico Nacional	<a href="http://bvsmms.saude.gov.br/">http://bvsmms.saude.gov.br/</a>
Portal Saúde Baseada em Evidências	<a href="http://portalsaude.saude.gov.b/">http://portalsaude.saude.gov.b/</a>

## REFERÊNCIAS

- 1 Freire ILS, Santos FR, Barbosa JS, Silva BCO, Silva IS, Freitas AAL. Conhecimento e atuação dos profissionais da farmácia sobre a dispensação dos medicamentos. Arquivos de Ciências da Saúde. 2019; 26(2), 141-145.

- 2 World Health Organization. Medication Without Harm – Global Patient Safety Challenge on Medication Safety. Geneva; 2017.
- 3 Kohn LT, Corrigan J, Donaldson MS, editors. To err is human: building a safer health system. Washington, D.C.: National Academy Press; 2000.
- 4 NCC MERP. The National Coordination Council for Medication Error and Prevention Report. About Medication Errors. “What is a Medication Error?” 2016. Disponível em: <https://www.nccmerp.org/about-medication-errors>
- 5 Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. Medicamentos Potencialmente Perigosos de uso hospitalar e ambulatorial – Listas atualizadas 2015. Boletim ISMP Brasil. 2015;4(3):1-10.
- 6 Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. Medicamentos potencialmente perigosos: Lista dos Medicamentos para Instituições de Longa Permanência. Boletim ISMP Brasil. 2016;5(3):1-6.
- 7 Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. Medicamentos potencialmente perigosos de uso hospitalar: Listas atualizadas 2019. Boletim ISMP Brasil. 2019;8(1):1-9.
- 8 World Health Organization. Medication Safety in High-risk Situations. Geneva; 2019.
- 9 Alves BMCS, de Andrade TNG, Santos SC, Goes AS, Santos AS, Lyra Junior DP, Oliveira Filho AD. Harm Prevalence Due to Medication Errors Involving High-Alert Medications: A Systematic Review. J Patient Saf. 2020.

- 10 Institute for Healthcare Improvement. High-Alert Medication Safety. Disponível em:  
[www.ihl.org/Topics/HighAlertMedicationSafety](http://www.ihl.org/Topics/HighAlertMedicationSafety)
- 11 Conselho Federal de Farmácia. Manual III. Atividades do Farmacêutico na Farmácia. Comunitária. Brasília – agosto de 2009. Disponível em:  
[http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/122/encarte\\_farmAcia\\_comunitAria.pdf](http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/122/encarte_farmAcia_comunitAria.pdf)
- 12 Stojkovic T, Marinkovic V, Manser T. Using Prospective Risk Analysis Tools to Improve Safety in Pharmacy Settings: A Systematic Review and Critical Appraisal. J Patient Saf. 2017.
- 13 Cohen MR. Medication errors. Washington: American Pharmaceutical Association, 1999.
- 14 Anacleto TA, Perini E, Rosa MB. Prevenindo erros de dispensação em farmácias hospitalares. Infarma. 2006; 18(7/8):32-36.
- 15 Cohen MR (2007). Medication Errors, 2 Edition (Washington, D.C.: American Pharmacist's Association).

# ***MEDICATION WITHOUT HARM: TRANSIÇÃO DE CUIDADO, SITUAÇÃO DE ALTO RISCO, POLIMEDICAÇÃO***

*Paulo Henrique Santos Andrade  
Gabriel Rodrigues Martins de Freitas*

Este capítulo é uma síntese comentada de documentos técnicos da Organização Mundial de Saúde (OMS) da série intitulada “Desafio Global de Segurança do Paciente: Medicação sem Danos”.

Práticas inseguras e erros de prescrição, transcrição, armazenamento, dispensação, administração e monitoramento no uso de medicamentos podem resultar em danos graves ao paciente, denominados de eventos adversos evitáveis a medicamentos.

Por definição, um evento adverso à medicação é um “dano resultante de intervenção médica relacionada a medicamento”<sup>1, 2</sup>. Este dano pode ser evitável quando a prática segura no uso de medicamentos dificulta ou inibe a ocorrência de falhas humanas e nos sistemas de medicação.

Em linhas gerais, os erros de medicação são “quaisquer eventos evitáveis que possam causar ou induzir ao uso

inadequado de medicamentos ou danos ao paciente enquanto o medicamento está sob os cuidados do profissional de saúde, do paciente ou do consumidor" <sup>3</sup>. Na iminência de danos, estas falhas têm impacto na saúde do indivíduo e um alto custo associado, que pode ser moldado pelas práticas de segurança do paciente no uso de medicamentos.

Sistemas de medicação fracos e/ou fatores humanos, como fadiga, más condições ambientais ou falta de pessoal são as principais causas de erros de medicação. Por isso, uma ampla mobilização de partes interessadas que apoiem ações sustentadas é necessária.

Em resposta a isto, a OMS, lançou, em 2017, como tema do terceiro Desafio Global de Segurança do Paciente, o desafio “Medicação sem danos”, que se propõe a reduzir em 50% os danos graves e evitáveis relacionados a medicamentos, globalmente, até março de 2022.

Os Desafios Globais de Segurança do Paciente, lançados, desde 2004, pela OMS em parceria com a Aliança Mundial pela Segurança do Paciente, são estímulos baseados em metas, destinados à redução de danos ao paciente, concentrados em áreas de interesse à saúde pública, que representam um risco

significativo para a saúde do paciente e podem ser reduzidos pela disseminação e implementação de estratégias de intervenção.

Estes desafios, incitam o trabalho colaborativo entre ministros da saúde, órgãos profissionais, reguladores, líderes do sistema de saúde, sociedade civil e profissionais de saúde; e enfatizam a participação do paciente e usuários de medicamentos neste processo.

Dentre os desafios globais, “Medicação sem danos” propôs a redução da frequência e impacto de eventos adversos evitáveis a medicamentos relativos a erros, acidentes ou problemas na comunicação entre as partes envolvidas.

Esta iniciativa expressa a perspectiva do erro humano associado aos sistemas, processos e procedimentos falhos ou disfuncionais e não às negligências humanas. Nesta perspectiva, o erro não é considerado uma falha humana, mas sim um processo desencadeado por uma sequência de falhas com inúmeros envolvidos. Este compromisso mundial surgiu em resposta ao impacto evitável dos erros de medicação à saúde pública. Uma vez que, gastos estimados em US \$ 42 bilhões anuais estão associados aos erros e estes podem resultar em danos graves, incapacidade e até morte de pacientes em todo o mundo, em especial nos países de baixa renda.

Espera-se que cinco anos após o seu lançamento, possa-se mensurar globalmente os danos relacionados a medicamentos e suas causas, de modo que estratégias globais possam ser sugeridas, adotadas e adaptadas pelos Estados Membros, indústrias, profissionais de saúde, usuários e outras partes interessadas.

Atingindo os objetivos do desafio, espera-se que os pacientes e usuários de medicamentos se tornem parte do processo de medicação mais seguro. Pois, confiar ao paciente o autocuidado é uma prática de cuidado primordial neste projeto.

Para tal, a participação da indústria quanto ao monitoramento e remodelagem de rótulos que permitam a melhor compreensão sobre o uso seguro do medicamento, a capacitação e aperfeiçoamento de profissionais de saúde e a reestruturação de sistemas e práticas de medicação são as principais ações que vêm sendo planejadas neste desafio, desde então.

No entanto, as ações adotadas devem se enquadrar em três categorias, a saber:

- i) ações prioritárias iniciais com foco nas situações de alto risco, polifarmácia e transições de atendimento, que serão detalhadas mais a frente;

- ii) programas de desenvolvimento elaborados por especialistas nacionais, líderes do sistema de saúde e profissionais destinados aos medicamentos, profissionais de saúde, sistemas e práticas de medicação, paciente e público; e
- iii) ações globais baseadas em liderança e orientações gerais da OMS, gerenciadas por coordenadores nacionais e monitoradas por especialistas, para:
  - fortalecimento e capacitação de recursos humanos;
  - consolidação e análise periódica dos dados de monitoramento para o apoio à melhor mobilização e direcionamento de recursos a áreas prioritárias;
  - apoio a pesquisas nacionais e internacionais;
  - colaboração e compromisso com agências reguladoras e atores internacionais com avaliação do progresso das ações executadas; e
  - desenvolvimento de mecanismos, inclusive tecnológicos, para o envolvimento e capacitação dos pacientes e usuários de medicamentos.

### **Situações de alto risco**

Situações de alto risco são condições associadas a uma maior frequência de danos significativos que estão relacionados às

práticas inseguras ou erros de medicação. Estas condições encontram-se geralmente associadas ao medicamento, prestador do cuidado e paciente, além dos fatores inerentes ao ambiente de trabalho. Quanto ao medicamento, estas condições encontram-se associadas ao uso de medicamentos de alto risco, também denominados de medicamentos potencialmente perigosos, por apresentarem potencial de dano maior que os demais, a exemplo de medicamentos de faixa terapêutica estreita.

Em relação ao prestador de cuidado e paciente, estas situações encontram-se associadas às falhas:

- na prescrição (ex.: excessos na farmacoterapia ou farmacoterapia insuficiente, ilegibilidade, erros de informação quanto ao uso do medicamento);
- na comunicação (ex.: informação transmitida, mas não compreendida ou mal compreendida);
- no armazenamento (ex.: organização que predispõe a troca inadequada de medicamentos ou facilita a contaminação do produto);
- na dispensação (ex.: interpretação equivocada da prescrição, intercambialidade inadequada de medicamentos, orientação vaga ou duvidosa, entrega incorreta do medicamento); e

- na administração (ex.: interpretação incorreta das informações relativas ao uso do medicamento, alteração da dose, posologia e/ou via de administração, não adesão à farmacoterapia).

A respeito de fatores inerentes ao ambiente de trabalho, estas situações encontram-se associadas a ambientes hospitalares, devido a condições tais como polifarmácia, uso de procedimentos invasivos, rotatividade da equipe de saúde, maior carga de trabalho, falhas na comunicação, uso intensivo de medicamentos de alto risco, erros de prescrição, armazenamento, dispensação e administração insegura no uso do medicamento; e ao cuidado em pediatria, devido ao uso *off-label*, características peculiares desta população, tais como peso, taxa de metabolização e excreção glomerular, dificuldade com acesso periférico, recusa na administração.

Portanto, devido ao seu maior potencial de dano, o emprego de mecanismos de prevenção de erros e a promoção da segurança no uso de medicamentos de alto risco são justificáveis e compõe o desafio de “Medicação sem danos”.

Neste projeto, a elaboração de listas de medicamentos potencialmente perigosos é admirável, porém insuficiente isoladamente. A promoção do uso seguro de medicamentos de alto

risco através do monitoramento dos casos, identificação das falhas e implantação de barreiras que dificultem ou anulem a ocorrência destes episódios é ainda mais relevante na prática clínica para a redução de risco.

Dito isto, para que haja uma forte cultura de segurança no uso de medicamento de alto risco é necessário que os erros sejam antecipados, monitorados, avaliados e gerenciados. Numa cultura de segurança voltada para a comunicação e discussão de casos e não para a identificação e punição dos envolvidos. Nesta perspectiva, o envolvimento do paciente, membro da família ou cuidador é parte crucial para a construção de um modelo de segurança ampliado.

Mais detalhes sobre os medicamentos de alto risco e cultura de segurança nestas condições podem ser melhor compreendidas com a leitura do documento técnico da OMS, intitulado “*Medication Safety in High-risk Situations*” [5].

## **Polifarmácia**

Apesar de não haver uma definição oficialmente reconhecida na literatura científica, a polifarmácia tem sido definida como o uso rotineiro de cinco ou mais medicamentos de

venda livre, prescritos e/ou tradicionais, ao mesmo tempo por um paciente. [6]

Embora esteja associada a danos ao paciente, alto custo, decorrentes de interações medicamentosas, redução na qualidade de vida do paciente e consequentemente a não adesão à farmacoterapia, a polifarmácia pode ser necessária e inevitável, em especial para pacientes mais velhos ou com múltiplas morbidades.

Sobre esta questão, o que se espera conseguir com o desafio “Medicação sem danos” é a garantia da polifarmácia apropriada, onde possa-se assegurar, o alcance dos objetivos terapêuticos pactuados com o paciente, a minimização dos riscos de eventos adversos a medicamento; e a acessibilidade, motivação e aptidão do paciente no uso da farmacoterapia proposta, de modo a reduzir a automedicação e garantir a adesão a farmacoterapia.

Entretanto, a prática baseada em evidências encontra-se limitada às doenças isoladas e, neste contexto, a multimorbidade torna-se um desafio à prática segura no uso de medicamentos, tornando-se indispensável a revisão da farmacoterapia.

Assim, para atingir os objetivos acima mencionados, as condutas voltadas à polifarmácia apropriada devem envolver a

tomada de decisão multidisciplinar e colaborativa, que inclua o paciente.

Com a implantação deste desafio, espera-se compreender a cultura das organizações de saúde, assim como seus pontos fortes e desafios. Nesta perspectiva, o conhecimento das implicações de segurança, clínicas e econômicas da terapia combinada poderão dar suporte à promoção do cuidado em saúde e à prevenção ou mitigação de danos ao paciente. Onde as ações devem basear-se na implementação de estratégias e intervenções preventivas, que levem em consideração os medicamentos prescritos ou utilizados por automedicação, incluindo os medicamentos da medicina tradicional.

Para saber um pouco mais sobre polifarmácia sugerimos a leitura do documento técnico da OMS intitulado “*Medication Safety in Polypharmacy*”. [6]

## **Transições de atendimento**

“As transições de atendimento ocorrem quando um paciente se desloca entre instalações, setores e membros da equipe” [4]. E podem ocorrer na admissão hospitalar, ambiente comunitário ou atendimento primário; transferência de uma área dentro do hospital para outra, encaminhamento do cenário da

atenção primária à atenção secundária/terciária; alta hospitalar e transferência de um hospital para outro hospital ou para um ambiente de atendimento residencial.

Nestes pontos de transição inúmeras falhas de processo podem ocorrer em relação à manutenção, alteração ou suspensão da farmacoterapia. Neste momento, a sobreposição de terapias farmacológicas para a mesma condição clínica, a suspensão de uma terapia efetiva por falhas na comunicação, a possibilidade de novas interações medicamentosas, alterações indesejadas nas doses, via ou posologia dos medicamentos, são situações que podem gerar um dano evitável ao paciente.

Por isso, a implantação de estratégias e intervenções (Quadro 3.1) para a prevenção destes erros pode contribuir com a segurança no uso de medicamentos em diferentes pontos de cuidado a saúde, evitando a ocorrência de discrepâncias intencionais não documentadas e discrepâncias não intencionais.

Dentre as estratégias utilizadas para redução destas falhas, a conciliação medicamentosa com revisão da farmacoterapia, destaca-se por permitir agrupar em uma única lista atualizada todos os medicamentos e produtos medicinais utilizados pelo paciente, a partir da revisão das prescrições médicas e do diálogo

com o paciente, identificando e corrigindo erros inerentes a prescrição.

Para além desta estratégia, o conhecimento e autocuidado no uso do medicamento por parte do paciente, assim como a colaboração de familiares e cuidadores e a posse de uma lista atualizada de medicamentos, fortalece o cuidado nesta transição.

Assim como o processo colaborativo entre profissionais de saúde envolvidos no fornecimento do medicamento. Todavia, o aporte tecnológico pode favorecer e facilitar este processo. Entretanto, para que isto seja possível, a comunicação entre os diferentes sistemas de informação e tecnologias deve ser facilitada.

Se deseja saber um pouco mais sobre este tema, sugerimos a leitura do documento técnico da OMS intitulado “*Medication Safety in Transitions of Care*”. [7]

Segue abaixo algumas estratégias para a redução de danos no uso de medicamentos em diferentes situações de alerta.

Quadro 3.1 - Estratégias para a redução de danos no uso de medicamentos em diferentes situações de alerta.

<b>Situação</b>	<b>Estratégias</b>
Transição de cuidado	Compromisso e planeamento da liderança; Programas de melhoria; Parceria com pacientes, familiares e cuidadores; Reconciliação de medicamentos;

	Qualidade e disponibilidade da informação em todas as transições de atendimento; Capacitação dos profissionais de saúde; Monitoramento e medição.
Situação de alto risco	Padronização e sistematização de processos e documentação; Avaliação dos riscos de segurança de produtos; Implantação de sistemas de comunicação e aprendizagem; Implantação de centros de farmacovigilância; Uso de múltiplas estratégias.
Polimedicação	Priorização do paciente para a revisão de medicamentos; Avaliação de possíveis interações medicamentosas; Gerenciamento da adesão à farmacoterapia; Revisão da farmacoterapia: avaliação de risco benefício; Implantação de sistemas e práticas de medicação colaborativos.

## REFERÊNCIAS

- 1 Edwards, IRA, J. K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*, v. 356, p. 1255–1259, 2000. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02799-9.
- 2 Bates, D. W. et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA*, v. 274, n. 1, p. 29-34, 5 ul. 1995a.

- 3 Who. Medication Errors: Technical Series on Safer Primary Care. Geneva: World Health Organization, 2016. ISBN 978-92-4-151164-3.
- 4 Who. Medication Without Harm - Global Patient Safety Challenge on Medication Safety. Geneva: World Health Organization, 2017.
- 5 Who. Medication Safety in High-risk Situations. Geneva: World Health Organization, 2019.
- 6 Who. Medication Safety in Polypharmacy. Geneva: World Health Organization, 2019a.
- 7 Who. Medication Safety in Transitions of Care. Geneva: World Health Organization, 2019b.

## **SEÇÃO I**

# **MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE PERIGOSOS**

# METOTREXATO (MTX)

*Ana Cristina Lo Prete  
Cleyton Oliveira Bezerra  
Classe: Antimetabólito <sup>1</sup>.*

**Indicações principais:** Por via oral, é muito utilizado nos tratamentos de artrite reumatoide (AR)<sup>2</sup>, artrite psoriática<sup>3</sup> e na psoríase moderada à grave <sup>4</sup>.

**Como age:** Desempenha seu efeito por meio de vários mecanismos, principalmente o de antagonizar a diidrofolato redutase, a fim de reduzir a síntese de purinas e pirimidinas<sup>1</sup>, inibindo a viabilidade de células altamente replicantes.

## **Por que é perigoso?**

O uso oral do MTX está associado a várias reações adversas, em vários níveis de gravidade. Náuseas, vômitos, aumento de enzimas hepáticas e desconforto gastrointestinal ocorrem em cerca de 20 a 65% dos pacientes com doenças reumatológicas em uso de MTX, além das queixas de alopecia, dor de cabeça e problemas bucais <sup>5,6</sup>.

A hepatotoxicidade causada pelo MTX pode, em si, causar danos importantes às células hepáticas, além de agravar danos

hepáticos de outras causas, como é o caso de hepatites virais <sup>7</sup>, alcoolismo, entre outros. Vale ressaltar que a literatura demonstra que a cirrose e a fibrose são cerca de duas vezes mais frequentes em pacientes que recebem terapia diária com o MTX, quando comparado com aqueles que recebem doses semanais <sup>8,9</sup>, como é o caso da maioria dos usos não oncológicos do MTX aqui descritos no presente capítulo.

O MTX pode também comumente causar anemia megaloblástica <sup>10</sup>, além de poder aumentar o risco de infecções, por conta do seu efeito imunossupressor <sup>11</sup>.

Efeitos mais graves, incluindo hepatotoxicidade potencialmente fatal, mielossupressão e dano pulmonar, embora possam ocorrer mesmo em baixas doses, são principalmente afetados pela dose e regime de tratamento do MTX <sup>9,12</sup>.

No entanto, erros na frequência da administração, de semanal para diária, geralmente resultam em intoxicações. Esses casos podem resultar em falta de ar, tosse seca, vômito e diarreia e, dependendo da dose e frequência, nos efeitos graves citados anteriormente, assim como insuficiência renal, pancitopenia, estomatite grave e sepse, podendo evoluir para óbito. Além disso, pacientes com insuficiência renal já estabelecida e pacientes idosos apresentam maiores chances de intoxicação<sup>13</sup>.

Desse modo, o monitoramento cuidadoso e adequado do paciente pode minimizar os riscos do MTX, mantendo-o como um importante fármaco no tratamento de diversas doenças<sup>7,8</sup>.

### **Ter cautela na dispensação se...**

- Grávida ou planejamento de gravidez <sup>14</sup>;
- Comprometimento hepático: alcoolismo, hepatopatia alcoólica ou viral e doença hepática crônica <sup>14</sup>;
- Uso concomitante com salicilatos, naproxeno, trimetropima e antibióticos orais contendo paromomicina, neomicina, nistatina e vancomicina, pelo risco de aumento de sua toxicidade <sup>14</sup>.

### **Orientações imprescindíveis na dispensação**

- Evitar ou minimizar a ingestão de bebidas alcólicas enquanto durar o tratamento com MTX, pois o álcool pode contribuir para o desenvolvimento de injúrias hepáticas atribuídas ao medicamento em questão <sup>14</sup>;
- Quanto ao risco na gravidez ou planejamento da mesma, pois o MTX pode apresentar considerável toxicidade e grave risco de teratogenicidade ao feto, uma vez que ácido

fólico é fundamental para promover a diferenciação das células fetais e fechamento do tubo neural <sup>14</sup>;

- Seu armazenamento deve ser feito à temperatura ambiente, protegido da luminosidade e umidade (orientação comum a todo os medicamentos que não são termolábeis)<sup>15</sup>;
- A ingestão de alimentos pode acarretar na diminuição da absorção do MTX <sup>15</sup>;
- Monitorar a função hepática e a hemograma em qualquer dosagem do MTX <sup>15</sup>.
- Orientar o paciente no momento da dispensação, de forma verbal e por escrito, sobre a concentração do comprimido dispensado e a correta posologia e solicitar que o mesmo repita a orientação para verificação do seu grau de entendimento <sup>13</sup>.
- Explicar ao paciente quanto ao uso racional do MTX e que a administração de doses extras é perigosa e desaconselhada <sup>13</sup>;
- Orientar quanto à importância do uso concomitante do ácido fólico, quando prescrito <sup>8</sup>.

### **Procurar um serviço de saúde se...**

- Sinais de reações alérgicas, como erupção cutânea ou urticária, na presença ou não de febre <sup>16</sup>;
- Sinais de infecção, como febre, calafrios, dor de garganta muito grave, dor nos ouvidos ou sinusite <sup>16</sup>;
- Sinais de qualquer tipo de sangramento, como sangue na urina, fezes, gengivas ou sangramento vaginal <sup>16</sup>;
- Sinais de problemas renais, como incapacidade de urinar ou alteração na quantidade de urina <sup>16</sup>;
- Sinais de problemas no fígado, como urina escura, sensação de cansaço, falta de fome, dor de estômago ou fezes de cor clara <sup>16</sup>; elevação de AST/ALT acima de 3 vezes o limite superior do valor normal, por pelo menos três vezes <sup>17</sup>;
- Sinais de problemas pulmonares ou respiratórios, como falta de ar ou outros problemas respiratórios<sup>16</sup>.

## REFERÊNCIAS

- 1 Lucas CJ, Dimmitt SB, Martin JH. Optimising low-dose methotrexate for rheumatoid arthritis—A review. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(10):2228–34.
- 2 Chakr R, Bruschi LRF, Brenol C V, Krug BC, Gonçalves CBT, Amaral KM. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Artrite Reumatóide. *Protoc clínicos e diretrizes Ter.* 2019;3:148.
- 3 Pereira IA, Cruz BA, Xavier RM, Pinheiro GRC, Tilton DC, Giorgi RDN, da Rocha FAC, Laurindo IMM, Bértolo MB, Dougados M. Recomendações nacionais baseadas em evidências científicas e opiniões dos especialistas sobre o uso do metotrexato nas doenças reumáticas, especialmente na artrite reumatoide. Resultados da iniciativa 3E do Brasil. *Rev. Bras. Reumatol.* vol.49 no.4 São Paulo July/Aug. 2009.
- 4 da Silva CAP, Von Kossel K, Leszczynski M, Melnik T, Riera R. Methotrexate for psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(4).
- 5 Kinder AJ, Hassell AB, Brand J, Brownfield A, Grove M, Shadforth MF. The treatment of inflammatory arthritis with methotrexate in clinical practice: treatment duration and incidence of adverse drug reactions. *Rheumatology.* 2005;44(1):61–6.
- 6 Alfaro-Lara R, Espinosa-Ortega HF, Arce-Salinas CA, group P study. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin.* 2019;15(3):133–9.

- 7 LaCasce AS. Therapeutic use and toxicity of high-dose methotrexate. In: Maki R, Freedman AS, Pappo AS, editors. UpToDate [Internet]. 2018. p. Accessed 05-07-2020. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/therapeutic-use-and-toxicity-of-high-dose-methotrexate?search=methotrexate&source=search\\_result&selectedTitle=3~148&usage\\_type=default&display\\_rank=2#H32](https://www.uptodate.com/contents/therapeutic-use-and-toxicity-of-high-dose-methotrexate?search=methotrexate&source=search_result&selectedTitle=3~148&usage_type=default&display_rank=2#H32)
- 8 Joel M Kremer. Hepatotoxicity associated with chronic low-dose methotrexate for nonmalignant disease. In: Maini RN, Romain PL, editors. UpToDate [Internet]. 2017. p. Accessed 05-07-2020. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/hepatotoxicity-associated-with-chronic-low-dose-methotrexate-for-nonmalignant-disease?search=hepatotoxicity-associated-with-chronic-low-dose-methotrexate-for-nonmalignant-disease&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&u](https://www.uptodate.com/contents/hepatotoxicity-associated-with-chronic-low-dose-methotrexate-for-nonmalignant-disease?search=hepatotoxicity-associated-with-chronic-low-dose-methotrexate-for-nonmalignant-disease&source=search_result&selectedTitle=1~150&u)
- 9 Conway R, Carey JJ. Risk of liver disease in methotrexate treated patients. *World J Hepatol.* 2017;9(26):1092.
- 10 Nagao T, Hirokawa M. Diagnosis and treatment of macrocytic anemias in adults. *J Gen Fam Med.* 2017;18(5):200–4.
- 11 Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* [Internet]. 2007 May 3;46(7):1157–60. Available from: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem076>
- 12 Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Methotrexate use and risk of lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease: systematic

literature review and meta-analysis of randomised controlled trials. *bmj*. 2015;350:h1269.

- 13 ISMP Brasil. Metotrexato de uso oral. *Bol ISMP Bras*. 2012;1(4):4–7.
- 14 Golan DE. *Princípios de Farmacologia. A Base Fisiopatológica da Farmacologia*. 3ª edição. São Paulo: Editora Guanabara Koogan; 2014.
- 15 Barros E, Barros HMT. *Medicamentos na prática clínica*. Artmed Editora; 2009.
- 16 Methotrexate: Patient drug information. In: UpToDate [Internet]. 2018. p. Accessed 05-07-2020. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/methotrexate-patient-drug-information>
- 17 Pereira IA, Cruz BA, Xavier RM, Pinheiro G da RC, Tilton DC, Giorgi RDN, et al. Recomendações nacionais baseadas em evidências científicas e opiniões dos especialistas sobre o uso do metotrexato nas doenças reumáticas, especialmente na artrite reumatoide: resultados da iniciativa 3E do Brasil. *Rev Bras Reumatol*. 2009;49(4):346–61.

# METFORMINA

*Thamires Lucena da Silva  
Francilene Amaral da Silva*

**Classe:** biguanidas <sup>1</sup>.

**Indicação principal:** hipoglicemiante oral indicada no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 <sup>1</sup>.

**Como age:** age principalmente reduzindo a produção hepática da glicose pela capacidade de limitar a gliconeogênese <sup>1,2</sup>.

## **Por que é perigoso?**

Apresenta alguns efeitos adversos, sendo os mais comuns aqueles que provocam distúrbios no trato gastrointestinal como náuseas e diarreias. Entretanto, os efeitos adversos mais graves estão associados ao desenvolvimento da acidose láctica e o déficit de 20 a 30% nos níveis sanguíneos de vitamina B12 <sup>2</sup>.

A acidose láctica é uma condição causada pelo acúmulo de ácido láctico no corpo. É caracterizada por valores de pH baixo no sangue (< 7,35) e níveis elevados de lactato arterial (> 5,0 mmol / L). A metformina promove o aumento dos níveis plasmáticos de lactato inibindo, assim, a respiração mitocondrial nos tecidos hepático e muscular. Esses tecidos são responsáveis pela remoção

do lactato, resultando em sua produção acelerada e na redução da sua metabolização <sup>3</sup>. Já a acidose láctica tipo B ocorre em estados de perfusão tecidual e é menos prejudicial. As causas podem englobar hipóxia tecidual como: convulsões, tremores por hipotermia, ingestão de fármacos, como a metformina, etc <sup>4</sup>.

Apesar de ser um efeito adverso raro associado ao uso da metformina, a acidose láctica pode ser considerada como o efeito adverso de maior gravidade relacionado ao uso desse medicamento, principalmente pelo potencial das biguanidas em promover o acúmulo do ácido láctico em níveis nocivos ao paciente <sup>5</sup>. Dessa forma, o risco de acidose láctica com o uso da metformina não pode ser ignorado, pois esse efeito adverso continua sendo uma preocupação por ser letal em 50% dos casos <sup>6,7</sup>.

Alguns fatores de risco podem contribuir para o desenvolvimento de acidose láctica em pacientes que fazem uso da metformina. São eles <sup>5</sup>:

- Doença hepática;
- Insuficiência cardíaca;
- Doença renal grave;
- Doença respiratória.

A metformina ainda reduz a absorção intestinal de vitamina B<sub>12</sub> em até 30% dos pacientes, podendo reduzir as concentrações séricas da mesma em 5% a 10%<sup>6</sup>. A vitamina B12 é necessária para a formação de células sanguíneas maduras, logo a deficiência dessa vitamina pode causar anemia <sup>8</sup>.

Os mecanismos intrínsecos que causam deficiência de vitamina B<sub>12</sub> são:

- A interferência na produção do fator intrínseco devido a perda das células parietais gástricas e ausência de ácido clorídrico<sup>9</sup>;
- A atuação como um concorrente da absorção<sup>10</sup>.
- Alteração no movimento intestinal, gerando crescimento bacteriano<sup>10</sup>.

### **Ter cautela na dispensação se:**

O uso da metformina for acompanhado de algumas contraindicações<sup>5,7</sup> como:

- Insuficiência hepática<sup>7</sup>;
- Acidose metabólica<sup>5</sup>;
- Insuficiência renal grave (TFG < 30 mL/min)<sup>1,7</sup>;
- Insuficiência cardíaca<sup>5</sup>;
- Uso abusivo de álcool<sup>5</sup>;

### **Orientações imprescindíveis durante a dispensação**

Os comprimidos de metformina devem ser armazenados em temperatura ambiente (20 a 25 °C), ao abrigo da luz <sup>11</sup>.

Os distúrbios gastrintestinais (diarreia e dor abdominal) podem ser minimizados por meio da introdução lenta e gradual do fármaco, começando com doses baixas uma vez ao dia, normalmente de 500 mg, próximo das refeições, e após 5 a 7 dias, se não houve efeitos adversos, aumentar para 850 ou 1000 mg antes do café ou da janta até atingir posologia adequada. Cerca de 90% dos pacientes possuem boa tolerância à metformina com o uso continuado <sup>7,12</sup>.

É importante avaliar a função renal dos pacientes em uso de metformina pelo menos uma vez ao ano, pois a metformina deve ser interrompida antecipadamente ao declínio da função renal <sup>2</sup>.

Faz-se necessário um ajuste da dose de metformina em pacientes em uso de medicamentos catiônicos como cimetidina, furosemida e nifedipino, pois esses medicamentos podem aumentar os efeitos colaterais da metformina levando a toxicidade <sup>2,11</sup>.

Monitorar os níveis glicêmicos durante o tratamento, pois a metformina poderá ser substituída em casos de hemoglobina

glicada > 9,0%, glicemia > 300mg/dL ou perda significativa de peso <sup>1,13</sup>.

**Procurar um serviço de saúde se:**

O paciente apresentar:

- Níveis séricos de vitamina B12 abaixo do ideal, para monitorar o risco de neuropatia e anemia, como palidez, fraqueza e fadiga <sup>14</sup>;
- Se a glicemia não estiver adequada de forma persistente, pois o quadro de diabetes agravado também pode levar a repercussões clínicas significativas;
- Sintomas relacionados à acidose láctica como dor abdominal, náusea persistente e vômitos <sup>5</sup>;
- Perturbação da função renal em que haja a diminuição da filtração glomerular < 30mL/min<sup>1</sup>.

## REFERÊNCIAS

- 1 Lyra R, Oliveira M, Lins D, Cavalcanti N, Gross JL, Maia FFR, et al. Sociedade Brasileira de Diabetes. Vol. 5, Diabetes Mellitus Tipo 1 e Tipo2. 2020. 709–717 p.
- 2 Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman - 12.ed. [Internet]. McGraw Hill Brasil; 2012. Available from: <https://books.google.com.br/books?id=qsx4cIAwwtcC>
- 3 DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism*. 2016;65(2):20–9.
- 4 Lewis JL. Acidose láctica [Internet]. 2018. p. Accessed 27-07-2020. Available from: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/distúrbios-endócrinos-e-metabólicos/regulação-e-distúrbios-ácido-base/acidose-láctica>
- 5 Golan DE. Princípios de Farmacologia. A Base Fisiopatológica da Farmacologia. 3ª edição. São Paulo: Editora Guanabara Koogan; 2014.
- 6 Kow CS, Hasan SS. Metformin use amid coronavirus disease 2019 pandemic. *J Med Virol*. 2020.
- 7 Barros E, Barros HMT. Medicamentos na prática clínica. Artmed Editora; 2009.
- 8 Johnson LE. Deficiência de vitamina B12 [Internet]. 2019. p. Accessed 27-07-2020. Available from:

<https://www.msmanuals.com/pt/casa/distúrbios-nutricionais/vitaminas/deficiência-de-vitamina-b12>

- 9 Niafar M, Hai F, Porhomayon J, Nader ND. The role of metformin on vitamin B12 deficiency: a meta-analysis review. *Intern Emerg Med.* 2015;10(1):93–102.
- 10 Stoica RA, Ștefan DS, Rizzo M, Suceveanu AI, Suceveanu AP, Serafinceanu C, et al. Metformin Indications, Dosage, Adverse Reactions, and Contraindications. In: *Metformin.* IntechOpen; 2019.
- 11 Dos Santos L, Torriani MS, Barros E. Medicamentos na prática da farmácia clínica. Artmed Editora; 2013.
- 12 Núcleo de Telessaúde Rio Grande do Sul. Como controlar os efeitos adversos gastrointestinais da metformina? [Internet]. 2009. p. Accessed 27-07-2020. Available from: <https://aps.bvs.br/aps/como-controlar-os-efeitos-adversos-gastrointestinais-da-metformina/>
- 13 Sociedade Brasileira de Diabetes. Posicionamento Oficial SBD nº 01/2011. 2019;1–40. Available from: <http://www.diabetes.org.br/images/pdf/posicionamento-sbd.pdf>
- 14 Wang GS, Hoyte C. Review of biguanide (metformin) toxicity. *J Intensive Care Med.* 2019;34(11–12):863–76.

## OUTROS HIPOGLICEMIANTES ORAIS

*Ana Flávia Chaves Uchôa  
Jayne Muniz Fernandes  
Agnes Nogueira Gossenheimer*

**Subclasses:** sulfonilureias, glinidas, glitazonas, inibidores das  $\alpha$ -glicosidases e inibidores da DPP-4.

**Indicações principais:** diabetes tipo 2.

### **Por que são perigosos?**

Os hipoglicemiantes orais representam uma classe de medicamentos que, quando ingeridos, têm a finalidade de reduzir os níveis de glicose no sangue e mantê-los normais (jejum < 100mg/dl e pós-prandial <140mg/dl). Desse modo, de acordo com seus mecanismos de ação, os antidiabéticos orais podem ser divididos em sulfonilureias, glinidas, biguanidas, glitazonas, inibidores das  $\alpha$ -glicosidases e inibidores da DPP-4 <sup>1,2,3</sup>.

As subclasses sulfonilureias e glinidas, por exemplo, possuem fármacos que se encaixam na classe dos secretagogos de insulina, porque promovem a liberação dessa substância das células  $\beta$  do pâncreas. O principal mecanismo de ação se resume no bloqueio dos canais de  $K^+$  sensíveis ao ATP, o que resulta na

despolarização, influxo de  $\text{Ca}^{2+}$  e exocitose de insulina. As sulfonilureias podem também diminuir a produção de glicose do fígado e aumentar a sensibilidade periférica à insulina <sup>3</sup>. Os principais representantes das sulfonilureias são a clorpropamida, glibenclamida, glipizida, gliclazida e glimepirida, enquanto das glinidas são a repaglinida e a nateglinida <sup>1</sup>.

É importante ressaltar que, pelo perigo de hipoglicemia prolongada devido ao metabolismo mais lento de pessoas com insuficiência renal ou hepática, recomenda-se a troca da glibenclamida por glipizida ou glimepirida, que seriam opções mais seguras nesses casos e em casos de pacientes idosos <sup>3,4</sup>.

A subclasse das glitazonas ou tiazolidinedionas é representada pela pioglitazona e seu mecanismo de ação consiste em reduzir a glicose no sangue, melhorando a resposta das células-alvo à insulina, sem aumentar a secreção pancreática de insulina. A pioglitazona é um agonista potente e seletivo do receptor gama ativado por proliferador de peroxissomo (PPARgamma). A ativação de receptores nucleares de PPARgamma influencia a produção de vários produtos gênicos envolvidos no metabolismo de glicose e lipídeos <sup>5</sup>.

Ainda há a subclasse de inibidores de DPP-4, que possui fármacos responsáveis por retardar a inativação e degradação do

GLP-1, um hormônio envolvido na remoção de glicose do intestino. Seus principais representantes são a sitagliptina, vildagliptina e saxagliptina. São medicamentos utilizados em associação a exercício físico e dieta para melhorar o controle de açúcar no sangue <sup>6</sup>.

Por último, há os inibidores da alfa-glicosidase, que atuam através da inibição competitiva e reversível de algumas enzimas intestinais responsáveis pela quebra de carboidratos<sup>7</sup>. Eles são capazes de retardar a digestão de carboidratos e atrasar a absorção de glicose. Seu principal representante é acarbose, que além de atuar como hipoglicemiante oral, ainda conta com usos *off-label* <sup>8</sup>.

Segundo um estudo clínico da *University Group Diabetes Program* (UGDP), o uso de hipoglicemiantes orais, principalmente de glitazonas e inibidores da DPP-4, pode estar também associado a um risco aumentado (cerca de 2,5 vezes maior) de insuficiência cardiovascular quando comparado ao tratamento apenas com dieta ou dieta com insulina <sup>4</sup>.

Os quadros 6.1 e 6.2, a seguir, apresentam as principais vantagens e desvantagens das subclasses citadas.

Quadro 6.1 – Relação entre as subclasses de hipoglicemiantes orais e suas vantagens<sup>9</sup>.

<b>Subclasses</b>	<b>Vantagens</b>
Sulfonilureias	Experiência extensa com as drogas, redução do risco de complicações microvasculares (UKPDS), redução relativamente maior da HbA1C
Glinidas	Redução do espessamento médio intimal carotídeo (repaglinida), redução da variabilidade da glicose pós-prandial, flexibilidade de dose
Inibidores das $\alpha$ -glicosidases	Prevenção de DM2, redução do espessamento médio intimal carotídeo, melhora do perfil lipídico, redução da variabilidade da glicose pós-prandial, rara hipoglicemia, diminuição de eventos cardiovasculares
Glitazonas	Prevenção de DM2, redução do espessamento médio intimal carotídeo, melhora do perfil lipídico, redução da gordura hepática, rara hipoglicemia, redução relativamente maior da HbA1c, redução das triglicérides
Inibidores da DPP-4	Aumento da massa de células $\beta$ em modelos animais, segurança e tolerabilidade, efeito neutro no peso corporal, rara hipoglicemia

Quadro 6-2 – Relação entre as subclasses de hipoglicemiantes orais e suas desvantagens<sup>9</sup>.

<b>Subclasses</b>	<b>Desvantagens</b>
Sulfonilureias	Hipoglicemia e ganho ponderal
Glinidas	Hipoglicemia e ganho ponderal discreto
Inibidores das $\alpha$ -glicosidases	Meteorismo, flatulência e diarreia
Glitazonas	Retenção hídrica, anemia, ganho ponderal, insuficiência cardíaca e fraturas
Inibidores da DPP-4	Angioedema e urticária, possibilidade de pancreatite aguda e insuficiência cardíaca

### **Ter cautela na dispensação se...**

Por tratar-se de uma classe de medicamentos potencialmente perigosa, pelas devidas características enfatizadas no ponto anterior, certas contraindicações devem ser levadas em conta no momento da anamnese.

Por exemplo, os fármacos da maior parte das subclasses dos hipoglicemiantes orais não devem ser usados durante a gravidez, uma vez que atravessam a placenta. Caso não seja possível a utilização de insulina, que é o ideal, a clorpropamida e a glipizida devem ser interrompidas pelo menos 1 mês antes do parto e as outras sulfonilureias, pelo menos 2 semanas antes <sup>10</sup>.

Além disso, é bem estabelecido que idosos naturalmente são mais suscetíveis a reações adversas a medicamentos e, na

versão atualizada de 2019, o critério de Beers enfatiza a necessidade de evitar especialmente a clorpropamida (que pode causar hipoglicemia prolongada grave), a glimepirida e a gliburida (que podem aumentar os riscos de lesões graves e hipoglicemia prolongada grave)<sup>11 12</sup>.

Quadro 6-3 – Relação entre as subclasses de hipoglicemiantes orais e suas contraindicações<sup>9</sup>

<b>Subclasses</b>	<b>Contraindicações</b>
Sulfonilureias	Gravidez, insuficiência renal ou hepática.
Glinidas	Gravidez
Inibidores das $\alpha$ -glicosidases	Gravidez
Glitazonas	Insuficiência cardíaca ou hepática e gravidez
Inibidores da DPP-4	Hipersensibilidade aos compostos do medicamento

Interações medicamentosas também devem ser avaliadas antes da dispensação de hipoglicemiantes, pois alguns medicamentos, ao interagirem com a classe, podem potencializar seus efeitos, aumentando o risco de hipoglicemia. Entre os que podem causar esse quadro mais gravemente estão<sup>13 14</sup>: Ácido lipoico; Antibióticos de quinolona; Aspirina; Cloroquina / Hidroxicloroquina; Ceritinibe; Desmopressina; Lanreotida.

### **Orientações imprescindíveis na dispensação**

É de fundamental importância que, ao dispensar qualquer hipoglicemiante oral, o farmacêutico informe ao paciente a importância de seguir as instruções alimentares que o médico ou nutricionista recomendarem, além de seguir um programa regular de exercícios físicos e medir regularmente os níveis de glicose no sangue <sup>4</sup>.

Além disso, todos os riscos de uso do medicamento ou de falhas secundárias devem ser explicados ao paciente ou familiar responsável, incluindo informações básicas como a necessidade de não ingerir os medicamentos de barriga vazia e a necessidade de evitar a ingestão de álcool, uma vez que ele diminui o nível de glicose no sangue, o que pode aumentar o risco de hipoglicemia <sup>15</sup>.

Na classe das sulfonilureias, para a clorpropamida especificamente, é importante ressaltar que seu uso pode causar hipersensibilidade, náusea ou vômitos, e que é necessário tomá-la pela manhã, junto com o café da manhã <sup>15</sup>.

Se a sulfonilureia escolhida for a glipizida, é necessário orientar o paciente a evitar, nos primeiros dias, atividades que exijam coordenação, já que a glipizida pode causar tontura. Ela pode causar também hipersensibilidade cutânea, diarreia, náusea ou dores de cabeça e o paciente deve tomar o comprimido 30 minutos antes do café da manhã <sup>16</sup>.

Em casos de uso de glimepirida, o farmacêutico deve deixar claro que o medicamento pode causar hipoglicemia grave que pode prejudicar na concentração e no tempo de reação, por isso, é ideal evitar também as tarefas que exijam atenção e coordenação, como dirigir <sup>17</sup>.

### **Procurar um serviço de saúde se...**

Recomenda-se que um profissional da saúde seja procurado caso os seguintes sintomas sejam notados<sup>2,3</sup>: Aumento no peso; Desconfortos gastrointestinais (náusea e vômito); Fadiga, palpitações, suor frio, nervosismo e náusea que em conjunto são sintomas comuns em um quadro de hipoglicemia; e Sintomas da síndrome de Stevens-Johnson (sintomas de gripe, erupção cutânea vermelha espalhada ou formação de bolhas na pele/mucosa), caso esteja fazendo uso da glipizida <sup>16</sup>.

## REFERÊNCIAS

- 1 Diretrizes SBD. Sociedade Brasileira de Diabetes. [Online].; 2019-2020 [cited 2020 jul 8]. Available from: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/diretrizes-completa-2019-2020.pdf>
- 2 Drugs.com [Internet]; 2000. Glibenclamide Drug Information, Professional; [cited 2020 Jun 28]; Available from: <https://www.drugs.com/mmx/glibenclamide.html>
- 3 Kongkaev C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother* 2008; 42 (7): 1017-1025.
- 4 American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2019 Jan 29.
- 5 Maidee NMP. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions of Sulfonylurea Antidiabetics. *European Journal of Medicine*. 2018: p. 83-96.
- 6 Chlorpropamide. In: Micromedex [database on the Internet]. Greenwood Village (CO): Truven Health Analytics; 2020 [cited 2020 jun 04]. Available from: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com). Subscription required to view.
- 7 Moraes CG, Silva D, Bueno D. Análise de incompatibilidades de medicamentos no Centro de Tratamento Intensivo adulto do

Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rev HCPA.  
2011;31(1):31-8.

- 8 Glipizide. In: Micromedex [database on the Internet].  
Greenwood Village (CO): Truven Health Analytics; 2020 [cited  
2020 jun 04]. Available from: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com).
- 9 Glimpiride. In: Micromedex [database on the Internet].  
Greenwood Village (CO): Truven Health Analytics; 2020 [cited  
2020 jun 17]. Available from: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com).

# INSULINAS

*Petruska Pessoa da Silva Souza*  
*Thais Teles de Souza*  
*Gabriel Rodrigues Martins de Freitas*

**Subclasses:** insulinas de ação rápida e de ação lenta.

**Indicação principal:** diabetes *mellitus* tipo 1 e 2 <sup>1</sup>.

**Como agem:** hormônio anabólico que promove a captação da glicose diminuindo os níveis de desta no sangue <sup>1</sup>.

## **Por que são perigosas?**

As insulinas são utilizadas para o controle glicêmico de pacientes acometidos com a diabetes tipo 1 e 2 quando o uso dos agentes orais é insuficiente <sup>2</sup>, no entanto ela representa um desafio tanto para os profissionais de saúde quanto para o usuário, pois qualquer erro no seu manejo pode levar a quadros de hiperglicemia, que é caracterizada pelos níveis elevados de glicose no sangue, ou seja acima de 126 mg/dl em jejum <sup>3</sup> ou hipoglicemia, que é caracterizada pelo nível reduzido de glicose no sangue, ou seja abaixo de 70 mg/dl, uma vez que esses são os efeitos adversos mais frequentes e graves <sup>4</sup> sendo ainda a hipoglicemia classificada em três níveis que pode ser evidenciada através de sintomas leves como suor frio classificada então como

nível 1 ou com quadros mais graves que incluem visão turva e incapacidade de locomoção, sendo classificada como nível 2 e 3 respectivamente<sup>3</sup>.

Um estudo realizado nos Estados Unidos baseado no Sistema Eletrônico Nacional de Vigilância de lesões demonstraram que 97.648 pacientes deram entrada no departamento de emergência anualmente devido ao mal-uso da insulina e que desses 1/3 resultaram em internações <sup>5</sup> diante disso a não adesão ao tratamento ou seu uso incorreto também pode causar danos graves.

Dentre as principais insulinas disponíveis no mercado brasileiro temos o Quadro 7.1.

Quadro 7.1 - Tipos de insulina e seu tempo de ação

<b>Insulina</b>	<b>Tipo de ação (início/duração da ação)</b>
Lispro, Aspart, Glulisina	Ultrarrápida (< 15 minutos/3 a 6 horas)
Regular	Rápida (0,5 a 1 hora/5 a 8 horas)
NPH	Intermediária (2 a 4 horas/10 a 18 horas)
Detemir, Glargina	Ação prolongada (2 a 4 horas/18 a 24 horas)

Fonte: Adaptado da Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes – Aplicação de insulina 2014-2015.

### **Ter cautela na dispensação se . . .**

As insulinas não devem ser dispensadas para usuários que apresentem alergias a insulina ou aos componentes da formulação.

Deve-se observar quais medicamentos que o paciente está usando, uma vez que alguns agentes interagem com os efeitos da insulina.

Salicilatos, inibidores da ECA, antagonistas dos receptores de angiotensina II e flouxetina podem induzir quadros de hipoglicemia.

Em contrapartida o uso de antipsicóticos, que podem pelo seu mecanismo de ação aumentar a secreção de insulina devido ao aumento sistêmicos na resistência à mesma <sup>6</sup>, diuréticos, corticosteroides e contraceptivos orais com progestágenos e estrogénos podem antagonizar os efeitos hipoglicêmicos.

Deve-se ter um olhar mais apurado para aqueles usuários que se encontram em uso dos agentes bloque-adores  $\beta$ -adrenérgicos, pois eles podem interferir nos efeitos contrarreguladores das catecolaminas secretadas durante a hipoglicemia, mascarando assim a percepção de sintomas como tremores, taquicardia e nervosismo<sup>7</sup>. Outro fármaco que também mascara os sintomas da hipoglicemia é a clonidina <sup>8</sup>, que é um

fármaco agonista  $\alpha$ -adrenérgico utilizado para hipertensão <sup>9</sup>, é considerado seguro, porém apresenta como efeito adverso induzir sonolência o que mascara a hipoglicemia que a tem como um dos sintomas <sup>10</sup>.

### **Orientações imprescindíveis durante a dispensação**

- Os usuários de insulina devem fazer monitoramento dos níveis glicêmicos com frequência para avaliar a efetividade do tratamento, bem como prevenir quadros de hiperglicemia ou hipoglicemia <sup>8</sup> que pode ser classificada em três níveis (Quadro 7.2).

Quadro 7.2: Classificação da hipoglicemia

<b>Níveis</b>	<b>Taxas glicêmicas</b>	<b>Sintomas</b>
Hipoglicemia assintomática	Entre 55 e 70 mg/dl	Não apresenta sintomas
Hipoglicemia sintomática	Entre 55 e 70 mg/dl	Tremores, palidez, suor frio e sonolência
Pseudo-hipoglicemia	Maior que 70 mg/dl	Tremores, palidez, suor frio e sonolência
Hipoglicemia sintomática provável	Não foi possível realizar a medição	Tremores, palidez, suor frio e sonolência
Hipoglicemia grave	Sem limites glicêmicos definidos	Confusão mental

Fonte: Adaptado da American Diabetes Association e da Endocrine Society.

- Deve ser informado para cada usuário a maneira correta de acondicionamento das suas insulinas que podem ser na geladeira, antes do uso ou em temperatura ambiente desde que ao abrigo da luz solar e do calor, ou seja temperatura até no máximo 30°C, após aberta com exceção das insulinas acondicionadas em frascos, estas devem permanecer na geladeira entre 2 a 8°C <sup>11</sup>.
- Os locais indicados para o armazenamento na geladeira devem ser as prateleiras do meio ou gaveta de legumes, nunca encostar nas paredes nem ser colocada na porta, sempre armazená-las em sua embalagem secundária (original) evitar temperaturas inferiores a 2°C para que não ocorra congelamento e permanecendo lacradas elas apresentam validade de 2 a 3 anos a partir da data de fabricação, e de 4 a 8 semanas após iniciar o uso, por isso deve-se anotar a data de início para que não haja esquecimentos, entretanto deve-se consultar adicionalmente as orientações do fabricante<sup>12</sup>.
- Aquelas que necessitam de acondicionamento devem ser retiradas da geladeira para uso cerca de 15 a 30 minutos antes da aplicação para que não haja dor ou irritação devido a temperatura <sup>12</sup>.

- Antes da aplicação da insulina se faz importante identificar se a mesma é do tipo suspensão <sup>11</sup>, se for, deve-se realizar a homogeneização, que se dá com a realização de movimentos suaves de pêndulo ou “esfregando” nas mãos de forma que esses movimentos sejam realizados 20 vezes antes da aplicação <sup>12,13</sup>.
- Os locais mais indicados para aplicação são braços (3 a 4 dedos abaixo da axila e acima do cotovelo), nádegas (mesmo local de uma injeção), coxas (4 dedos abaixo da virilha e acima do joelho) e abdome (laterais esquerda e direita, 3 a 4 dedos afastado do umbigo) <sup>12</sup>.
- Para aplicação da insulina deve ser realizada a prega subcutânea, caso a área escolhida seja pobre de tecido subcutâneo, e em crianças e adolescentes, que deve ser feita utilizando os dedos polegar e indicador afim de que eles formem uma pinça, feito a prega, a agulha da insulina deve ser inserida de acordo com o ângulo recomendado <sup>12,13</sup>, a prega deve permanecer durante toda a aplicação e só deve ser desfeita após remoção da seringa <sup>12</sup>.
- A aspiração da insulina utilizando seringas deve seguir o seguinte protocolo: Higienização das mãos e do frasco da insulina, após higienização, ainda com o protetor de agulha

deve-se aspirar o ar correspondente a quantidade de insulina desejada, observe se o menisco (parte final da rolha de retenção ou seja a borracha no interior da agulha) está no número correspondente ao valor desejado, mediante esse procedimento, deve-se remover o protetor da agulha e inseri-la na borracha do frasco, injetar todo o ar de forma cuidadosa e em seguida verter o frasco (colocando-o na posição vertical) e então deve-se aspirar a quantidade desejada de insulina, observar se não há bolhas de ar presente (se houver retirar com sutis batidas na seringa), em seguida deve-se colocar o frasco novamente na bancada e retirar a agulha com cuidado para não haver perdas de conteúdo <sup>12</sup>.

- Deve ser informado ao paciente a necessidade do rodízio da área de aplicação, pois se aplicar continuamente no mesmo local pode resultar em lipodistrofia e uma vez ocorrendo essa deformidade fica impossibilitado de se prever quanto de insulina foi absorvida <sup>3</sup> além de causar alergias <sup>15</sup>.
- Informar a importância de não misturar as insulinas sem prescrição médica e que não se deve aplica-la caso apresente partículas visíveis <sup>16</sup>.

- A aplicação da mistura de insulinas na mesma seringa deve seguir os seguintes passos (para facilitar o entendimento aqui usarei como exemplo as insulinas NPH e Regular): higienização das mãos (água e sabão) e frasco (álcool 70%), em seguida, ainda com a proteção da agulha, deve-se aspirar o ar correspondente a quantidade desejada da NPH, retirar o protetor e injetar a agulha no frasco da NPH e injetar o ar dentro do frasco, o mesmo procedimento deve ser realizado com a insulina Regular (aspiração do ar e injetá-lo dentro do frasco) feito isso, com o frasco da regular na posição vertical, deve-se aspirar a quantidade desejada, observar se não há bolhas, se houver tira-las com pequenas batidas com a ponta dos dedos até sua remoção, em seguida deve voltar o frasco a sua posição original, ou seja de volta pra bancada, e injetar a agulha no frasco da NPH, colocá-lo na posição vertical e aspirar a quantidade de insulina desejada, observar se não há bolhas, se houver repetir o procedimento descrito acima, retornar o frasco a posição original e por fim remover a agulha. Observe se o valor na seringa corresponde a soma das duas insulinas, se o valor não estiver correto, deve-se desprezar

o conteúdo das seringas e repetir o procedimento utilizando outra seringa<sup>12</sup>.

- Em caso de sinais e sintomas de hipoglicemia, consumir cerca de 15 a 20 gramas de carboidratos, preferencialmente carboidratos simples, como açúcar (uma colher de sopa, dissolvida em água), uma colher de sopa de mel (mas lembre-se de que mel não é permitido para crianças menores de um ano), refrigerante comum, não diet (um copo de 200 mL), 1 copo de suco de laranja integral, entre outros.<sup>13</sup>
- Se for possível, recomendar o uso de caneta injetora de insulina, a fim de evitar erros no processo de uso.<sup>12</sup>
- De acordo com o quadro do usuário deve-se explicar a importância de mudança de hábitos, como por exemplo que o consumo de etanol deve ser evitado ou diminuído, pois ele também causa episódios de hipoglicemia por intensificar o efeito da insulina. Se o usuário optar pela diminuição do consumo, este deve ser feito moderadamente e junto com alimentos. Deve-se explicar ainda a importância dos exercícios físicos no controle da glicemia e da cessação tabágica (se necessário), a fim de diminuir o risco cardiovascular associado a diabetes <sup>17,18</sup>.

### **Procurar um serviço de saúde se...**

- Os seus níveis glicêmicos se encontrem acima de 250mg/dl acompanhada de excessiva sensação de sede, perda de peso e hálito cetônico, pois indica um quadro de descompensação metabólica grave, bem como se o índice de glicemia se encontrar acima de 600mg/dl acompanhada de desidratação e alteração da consciência, indicando quadro de hiperglicemia ou estado hiperosmolar.
- Os níveis de glicemia se encontrarem abaixo de 70mg/dl acompanhada de perda de consciência, que indica quadro de hipoglicemia grave.
- Apresentar dor no peito com irradiação para os membros superiores e mandíbula, pois pode ser um indicativo de infarto do miocárdio.
- Se queixar de dores de cabeça associada a sensibilização cutânea, sensação de formigamento, frio ou calor, pode ser um indicativo de acidente cerebrovascular, isquêmico ou hemorrágico, principalmente se o usuário foi hipertenso <sup>11</sup>.

Todas as observações registradas acima também se aplicam aos idosos, inclusive os riscos de internação, uma vez que um estudo nos EUA demonstrou que usuários de insulina com

mais de 80 anos, apresentaram duas vezes mais chances de ir ao serviço de emergência e quase 5 vezes mais chances de serem hospitalizados em comparação aos usuários de insulina com idade entre 45 e 64 anos <sup>5</sup>, pois além das funções biológicas desses usuários estarem diminuídas a maioria se encontra em uso de polifármacia, a evolução da diabetes e sua patologia se dá de forma distinta, o que dificulta a escolha do manejo dessa desordem <sup>19</sup>. É importante lembrar que o aumento do risco de hipoglicemia em idosos pode ser difícil de reconhecer pelos aspectos clínicos relacionados a idade avançada, sendo então muito importante que a prescrição seja conservadora na dose inicial, nos incrementos de dose e na dose de manutenção<sup>19</sup>.

É importante ressaltar que uma vez iniciado o uso das insulinas, estas não podem ser substituídas, entretanto vem sendo relatado na literatura que os usos das insulinas de ação prolongada demonstraram causar menos quadros hipoglicêmicos, principalmente os eventos noturnos quando comparado com as insulinas de ação ultra-rápida<sup>21</sup>. Um estudo com 7637 idosos com alto risco cardiovascular em uso de insulinas de ação prolongada demonstrou que a hipoglicemia ocorreu em apenas, respectivamente, 4,9% e 6,6% dos casos sugerindo assim seu perfil de segurança e eficácia bem como uma alternativa

promissora para auxiliar no manejo do tratamento de usuários idosos <sup>21</sup>.

## REFERÊNCIAS

- 1 Medscape [Internet]. [citado em 2020 Jun 24; disponível em: <https://reference.medscape.com/drug/ryzodeg-insulin-degludec-insulin-aspart-1000031#4>
- 2 Chacra AR, Davidson JA, Diaz J, Escalante-Pulido M, Litwak LE, Mestman JH, et al. An algorithm for the treatment of type 2 diabetes in Latin America. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2005 Mar [cited 2014 Aug 5]; 7(2):148–60. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15715888>
- 3 Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes 2019-2020. Editora Clannad, 2019. 1-491.
- 4 Aguiar, Carlos; duarte, Rui; carvalho, Davide. New approach to diabetes care: from blood glucose to cardiovascular disease. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*; 2019.
- 5 Cândido RCF. ISMP EUA lança documento com diretrizes para otimizar o uso seguro de insulina subcutânea em adultos [Internet]. [citado 2020 Jun 19]. Disponível em <https://www.ismp-brasil.org/site/noticia/ismp-eua-lanca-documento-com-diretrizes-para-otimizar-o-uso-seguro-de-insulina-subcutanea-em-adultos>.
- 6 Al-D, Waleed et al. Rare case of olanzapine induced hypoglycemia, bradycardia, and hypothermia. 2017.

- 7 Brunton, LL. Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.
- 8 Geller, Andrew I. et al. National estimates of insulin-related hypoglycemia and errors leading to emergency department visits and hospitalizations. JAMA internal medicine; 2014 v. 174, n. 5, p. 678-686.
- 9 Carrillo AA, O. Bao. Hormonal dynamic tests and genetic tests used in pediatric endocrinology. Pediatr. Endocrinol., vol 2, n. 5, p. 787. 2006.
- 10 Huang, Carol et al. Hypoglycemia associated with clonidine testing for growth hormone deficiency. The Journal of pediatrics, v. 139, n. 2, p. 323-324, 2001.
- 11 Drugs.com [Internet]. [citado 2020 jun 19]. Disponível em: <https://www.drugs.com/monograph/insulin-glargine.html>
- 12 Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes 2014-2015 – Aplicação de insulinas. Editora Clannad, 2014. 219-234.
- 13 Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes 2017-2018. Editora Clannad, 2017. 1-383.
- 14 Couri CE, Voltarelli JC. Potential role of stem cell therapy in type 1 diabetes mellitus. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008;52(2):407-15.
- 15 Hu J, Yu X, Wang Z, Wang F, Wang L, Gao H et al. Long term effects of the implantation of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells from the umbilical cord for newly-onset type 1 diabetes mellitus. Endocr J. 2013;60(3):347-57.

- 16 Wang ZH, Kilil-Selstam E, Eriksson JW. Ketoacidosis occurs in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study from Northern Sweden. *Diabet Med.* 2008;25(7):867-70
- 17 Newton CA, Raskin P. Diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a clinical and biochemical differences. *Arch Intern Med.* 2004;164(17):1925-31.
- 18 Sanofi-Aventis. Toujeo (insulin glargine) injection prescribing information. Bridgewater, NJ; 2015 Sep.
- 19 UpToDate [Internet]. [citado 2020 Jun 19]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/insulin-therapy-in-type-2-diabetes-mellitus?search=insulin%20elderly&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/insulin-therapy-in-type-2-diabetes-mellitus?search=insulin%20elderly&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2).
- 20 Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:723-732.
- 21 Gomez-Huelgas, R. et al. Treatment of type 2 diabetes mellitus in elderly patients. *Revista Clínica Española (English Edition)*, v. 218, n. 2, p. 74-88, 2018.
- 22 Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hipoglicemia e diabetes: um relatório de um grupo de trabalho da American Diabetes Association e da Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1845.

# VARFARINA

*Sarah Alves dos Santos Trindade  
Bagnólia Araújo Costa*

**Classe:** Anticoagulante

**Indicações principais:** previne a formação de coágulos sanguíneos e é usado na profilaxia e tratamento da trombose venosa, embolia pulmonar, tromboembolismo, substituição da válvula cardíaca<sup>1</sup>.

**Como age:** o fármaco age como antagonista da vitamina K, inibindo, assim, redutases da cascata de coagulação sanguínea e gerando efeitos anticoagulantes<sup>1</sup>.

## **Por que é perigoso?**

A varfarina exige uma monitoração cuidadosa e frequente do efeito anticoagulante da varfarina através da razão normalizada internacional (INR) na prática clínica <sup>2</sup>. Concomitantemente, a varfarina está entre os dez medicamentos mais relacionados à ocorrência de erros de dispensação no quesito entre as cinco classes mais relacionadas aos incidentes com medicamentos<sup>1</sup>. As interações varfarina-fármaco geralmente se manifestam como variação do INR, que indica quanto tempo o

sangue do usuário leva para coagular em comparação com o normal, o indicador diz se pode causar sangramento e/ou eventos tromboembólicos<sup>3</sup>. Os usuários de varfarina geralmente medem seu INR medido pelo seu médico e mudanças no mesmo dia na dosagem de varfarina são feitas em resposta ao teste de INR daquele dia<sup>4</sup>. O risco de sangramento é maior no primeiro mês, diminuindo nos meses consecutivos no decorrer do primeiro ano; porém, a ocorrência de casos fatais na fase inicial e a longo prazo de tratamento é semelhante<sup>5</sup>.

Os desafios para o fornecimento de terapia com varfarina eficaz e segura, incluem que a varfarina deva ser administrada após o cálculo da dose ideal do paciente, pois por ter uma estreita janela terapêutica entre a dose terapêutica e a dose tóxica, é um medicamento com potencial perigoso<sup>3</sup>. A anticoagulação insuficiente pode ocasionar a formação de coágulos e eventos tromboembólicos graves. Já as superdoses de varfarina se manifestam principalmente por meio de hemorragias, de pequena ou grande magnitude, e ocorrem em até 5% dos pacientes tratados, sobretudo nos primeiros três meses de tratamento e quando o INR se apresenta acima de 5 (Quadro 8.1)<sup>1</sup>.

Quadro 8.1 - Faixas do INR e manejo do uso da varfarina

<b>INR</b>	<b>Manejo do uso da Varfarina</b>
<b>INR &lt;2</b>	Se INR estiver abaixo do alvo ideal desejado após o 5º dia: aumentar 2,5 mg a cada 3 dias até INR entre 2-3.
<b>INR 2-3</b>	Faixa terapêutica ideal, manter a dose.
<b>INR 3-5</b>	Suspender a próxima dose; reduzir dose basal em 2,5mg
<b>INR &gt; 9</b>	Manter suspenso até que o INR volte ao alvo; reduzir dose basal em 2,5mg
<b>INR &gt; 20 ou sangramento</b>	Suspender a varfarina; administrar vitamina K 10 mg IV; transfundir PFC (10-20 mL/kg) IV ou Complexo Protrombínico ou fator VII recombinante

Fonte: Adaptado de Acosta, W. Renée. Fundamentos de farmacologia para o técnico em farmácia (2011).

Outro desafio apresentado além da curta janela terapêutica é a presença de polimorfismos genéticos e a instabilidade no quadro clínico do paciente, que pode alterar a resposta farmacológica<sup>1</sup>. Além da ampla variabilidade interpaciente na resposta à dose, deve-se ter atenção a uma extensa lista de interações medicamentosas e alimentares por ser metabolizada nas enzimas do citocromo P450 (CYPs) hepáticas<sup>3</sup>. Alimentos ricos em vitamina K, como fígado, vegetais crus e alguns cereais, também podem interferir no controle adequado da anticoagulação com varfarina.

Se INR > 4-5 ou se há flutuação no seu controle, ocorre um aumento do risco de sangramento maior<sup>5</sup>. Além disso, as dificuldades do tratamento com a varfarina se implica também no acesso ao serviço de saúde com monitorização laboratorial adequada e na vasta lista de interações medicamentosas e alimentares clinicamente significativas. Todas destas algumas peculiaridades fazem da varfarina um medicamento com alta frequência de erros de medicação e altos riscos de hemorragia ou trombose<sup>1</sup>.

### **Ter cautela na dispensação se...**

É contraindicado o uso da varfarina em mulheres grávidas, pois o fármaco pode atravessar a placenta e causar distúrbio hemorrágico no feto. Sua exceção é em mulheres grávidas com válvulas cardíacas mecânicas<sup>7</sup>.

Uso de varfarina e transfusões de plaquetas devem ser evitados<sup>8</sup>.

Pacientes com aborto incompleto, doenças hepáticas ou renais graves, hemorragias, hipertensão arterial grave não controlada, endocardite bacteriana, aneurisma cerebral ou aórtico, hemofilia, doença ulcerativa ativa do trato gastrointestinal

ou feridas ulcerativas abertas são contraindicados para tomar varfarina<sup>7</sup>.

A varfarina é um fármaco metabolizado pela enzima CYP2C9 hepática. Muitos fármacos, incluindo os medicamentos que se ligam intensamente às proteínas, aumentam os efeitos da varfarina, resultando em um risco aumentado de sangramento<sup>3</sup>. Exemplos de fármacos contraindicados para ser usado em conjunto com a varfarina são:

***Fármacos que aumentam os efeitos da varfarina:*** incluem acetaminofeno, alopurinol, amiodarona, antidepressivos tricíclicos, cefalosporinas, cetoprofeno, cimetidina, ciprofloxacino, clofibrato, cetoconazol, griseofulvina, danazol, diazóxido, dissulfiram, eritromicina, estreptoquinase, fármacos tireoidianos, fluoroquinolonas, glucagon, heparina, ibuprofeno, isoniazida, metiltiouracila, metronidazol, miconazol, neomicina, propafenona, propiltiouracila, quinidina, sulfonamidas, tamoxifeno, tetraciclina, tiazidas, uroquinase e vitamina E<sup>8</sup>.

***Fármacos metabolizados pelo fígado podem diminuir a eficácia da varfarina:*** exemplos incluem barbitúricos, carbamazepina, contraceptivos hormonais contendo estrogênio,

corticosteroides, corticotrofina, espironolactona, mercaptopurina, nafcilina, rifampicina, fenitoína, ácido valproico, sucralfato e trazodona<sup>6</sup>. Cloranfenicol, inibidores de bomba de prótons (IBP) e cimetidina inibem o metabolismo hepático de varfarina. Griseofulvina induz na redução da eficácia de contraceptivos hormonais orais com baixo teor de estrógenos. A administração concomitante da griseofulvina com barbitúricos diminui sua absorção gastrointestinal<sup>7</sup>.

***Riscos de Sangramentos:*** a administração simultânea de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e varfarina aumenta o risco de sangramento gastrointestinal em quase 4 vezes, quando comparado com o uso isolado deste último fármaco. Ao tomar uma combinação de hidrocodona e ácido acetilsalicílico, ou lovastatina e sinvastatina, a varfarina aumenta risco de sangramento gástrico. O abuso de álcool a longo prazo aumenta o risco do paciente em coagular enquanto toma varfarina. A intoxicação pelo álcool a curto prazo aumentará o risco de sangramento. A varfarina pode causar gangrena venosa dos membros ou necrose cutânea multicêntrica em pacientes com trombocitopenia induzida por heparina e não deve ser usada. Não

se recomenda a injeção intramuscular, devido ao risco de formação de hematoma<sup>6</sup>.

### **Orientações imprescindíveis durante a dispensação**

Faz-se necessário o acompanhamento para verificar os resultados de seu laboratório (teste INR) e certificar-se da dose correta para não ocorrer possíveis erros e reavaliar regularmente e manter todas as consultas médicas e laboratoriais. É válido instruir o paciente para detecção precoce de sinais de toxicidade como, por exemplo, sangramentos anormais na gengiva ou nariz, tosse, vômito ou urina com sangue, petéquias e fluxo menstrual aumentado<sup>1</sup>.

Entre os efeitos adversos da varfarina, o sangramento constitui o efeito tóxico mais grave e previsível. Pode-se recomendar a interrupção do fármaco em pacientes que sofrem repetidos episódios de sangramento com concentrações terapêuticas do fármaco.

É recomendado o paciente não ingerir em excesso alimentos ricos em vitamina K (Quadro 8.2), como vegetais e óleos, alimentos folhosos verde escuro, os preparados à base de óleo, oleaginosas e frutas como o kiwi, abacate, uva, ameixa e figo contêm teores significantes de vitamina K. A ingestão diária de

aproximadamente 1 µg/kg de peso é considerada segura para pacientes que utilizam anticoagulantes orais, em que a concentração estável da vitamina proporciona a eficácia no tratamento. Faz-se necessário entregar uma lista ao paciente com os alimentos e medidas de consumo<sup>8</sup>.

Quadro 8.2 - Lista de alimentos com alto teor de Vitamina K.

<b>Conteúdo muito alto de vitamina K (&gt; 200 mcg)</b>	<b>Alto teor de vitamina K (100-200 mcg)</b>
Couve de Bruxelas	Manjeriço
Grão de bico	Brócolis
Couve	Alface
Coentro	Alface lisa
Couve	Óleo de canola
Fígado	Cebolinha
Salsinha	salada de repolho
Alface de folha vermelha	Pepinos (com casca),
Espinafre	Cebolas verdes
Acelga	Mostarda verde
Chás pretos/verdes	Óleo de soja
Agrião	
Nabos	

Quadro adaptado de: “Quais alimentos podem aumentar o risco de toxicidade de varfarina?”. MedScape 2020 – Acesso em 17/07/2020

Não se deve usar este medicamento em 24 h antes ou após cirurgia e hemorragias. A varfarina sódica não deve ser

administrada a pacientes que apresentem sangramento ativo e, em geral, o médico não deve prescrever a pacientes com risco de hemorragia, embora possa ser usado com extrema precaução. Não se recomenda ingerir álcool<sup>6</sup>.

É válido elaborar e entregar a todos os pacientes um “cartão de bolso”, no qual devem ser registrados os resultados de INR e os ajustes de dose da varfarina, de modo a facilitar o acesso a essas informações por outros profissionais. Para evitar erros, é fundamental o médico orientar não só verbalmente ao paciente, como também por escrito sobre como será realizado o tratamento, o monitoramento e o ajuste de dose, e certificar-se de que o mesmo compreendeu as instruções<sup>1</sup>.

### **Procurar um serviço de saúde se...**

Em casos de sintomatologia dos efeitos adversos da varfarina, como sangramento, em que constitui o efeito tóxico mais grave e previsível. Os sintomas mais comuns associados são tonturas, fraqueza normalmente num dos lados do corpo, desmaio, diminuição da pressão sanguínea, problemas de visão, dor de cabeça forte, dor abdominal, dificuldade para engolir e para respirar, dor no peito, náuseas, vômitos e diarreia e perda do equilíbrio e da consciência<sup>7</sup>. Os sinais e sintomas variam de acordo

com a localização e extensão do sangramento. A possibilidade de hemorragia deve ser considerada em qualquer paciente sob terapia anticoagulante que sofra quedas, quando não houver um diagnóstico óbvio<sup>6</sup>.

## REFERÊNCIAS

- 1 Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. Medicamentos potencialmente perigosos. Boletim ISMP Brasil. 2013.
- 2 Choi, S, Oh, DS, & Jerng, UM. (2017). A systematic review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of herbal medicine with warfarin. *PloS one*, 12(8),e0182794.<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182794>
- 3 Clark NP, Hoang K, Delate T, Horn JR., & Witt DM. (2018). Warfarin Interaction With Hepatic Cytochrome P-450 Enzyme-Inducing Anticonvulsants. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 24(1), 172–178. <https://doi.org/10.1177/1076029616687849>
- 4 Heran, B. S., Allan, G. M., Green, L., Korownyk, C., Kolber, M., Olivier, N., Flesher, M., & Garrison, S. (2016). Effect of medication timing on anticoagulation stability in users of warfarin (the INRange RCT): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 17(1), 391.

<https://doi.org/10.1186/s13063-016-1516-9> JB. pneumol. vol.36 supl.1 São Paulo mar. 2010.

- 5 Acosta, W. Renée. Fundamentos de farmacologia para o técnico em farmácia / W. Renée Acosta; traduzido por Antônio José Magalhães da Silva Moreira. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.
- 6 Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia/editor-chefe David E. Golan, co-editor Armen H. Tashjian, Jr., editores associados Ehrin J. Armstrong, revisão técnica Lenita Wannmacher; traduzido por Patricia Lydie Voeux, Maria de Fátima Azevedo. – [3. ed.] – [Reimpr.]. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.
- 7 Farmacologia clínica e terapêutica / Flávio Danni Fuchs, Lenita Wannmacher. - 5. ed.- [Reimpr.] - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.il.
- 8 MedScape[<https://www.medscape.com/medicalstudents>]. Quais alimentos podem aumentar o risco de toxicidade de varfarina? [acesso em 22/06/2020]. Disponível em <https://www.medscape.com/answers/821038-119725/which-foods-may-increase-the-risk-for-warfarin-and-superwarfarin-toxicity>.

# NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS (APIXABANA, DABIGATRANA E RIVAROXABANA)

*Moisés Dantas Cartaxo de Abreu Pereira  
Ana Cristina Lo Prete*

**Classe:** Anticoagulantes.

**Indicações principais:** Profilaxia de acidente vascular cerebral com fibrilação atrial, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, redução do risco de eventos cardiovasculares, fibrilação atrial não valvar<sup>1,2</sup>.

**Como agem:** A apixabana e a rivaroxabana são inibidores diretos do fator Xa da cascata da coagulação<sup>3,4</sup>, enquanto a dabigatrana é um inibidor direto da trombina<sup>5</sup>.

## **Por que são perigosos?**

Por aproximadamente 60 anos, os antagonistas orais da vitamina K (AVK) foram os principais fármacos anticoagulantes prescritos no mundo<sup>1</sup>. Entretanto, estes medicamentos possuem algumas limitações e riscos na prevenção de eventos trombóticos, comprometendo sua eficácia e segurança, como o início lento da ação anticoagulante, estreita faixa terapêutica, expressiva

variabilidade individual e respostas inconstantes à diferentes dosagens<sup>2</sup>.

Os novos anticoagulantes orais (NACO) surgem então com a promessa de resolver tais limitações, sendo destacados neste capítulo os três exemplares disponíveis para indicação clínica no momento: a apixabana, a rivaroxabana e a dabigatrana.

A apixabana e a rivaroxabana são inibidores diretos do fator Xa da cascata da coagulação<sup>3,4</sup>, enquanto a dabigatrana é um inibidor direto da trombina<sup>5</sup>.

Os NACO possuem boas evidências no tratamento preventivo de eventos tromboembólicos, alguns com ação significativamente superior à varfarina ou similares à enoxaparina, além de possuírem menor incidência de eventos hemorrágicos<sup>6</sup>.

Embora, em si, não causem hemorragias, os anticoagulantes podem interferir no processo hemostático, agravando um quadro de sangramento, o que é comprovado por serem o terceiro mais prevalente fator de risco em pacientes com história clínica de sangramento intracerebral espontâneo<sup>7,8</sup>.

Em se tratando especificamente dos NACO, apesar de possuírem menor incidência de eventos hemorrágicos e de não necessitarem de monitoramento pelo RNI (razão normalizada

internacional), o que sugere maior segurança, apresentam a desvantagem da reversão de seus efeitos dependerem de agentes de difícil acesso e, na maioria das vezes, protrombóticos <sup>9</sup>.

Os pacientes também apresentam risco da ocorrência de interações medicamentosas. Inibidores da citocromo P450 (com destaque para a CYP3A4), ou da Glicoproteína-P (gd-P), como amiodarona, verapamil, rifampicina, itraconazol e cetoconazol, aumentam a concentração sérica desses fármacos, potencializando sua ação e, conseqüentemente, o risco de sangramento. Da mesma forma, indutores dessas proteínas, como carbamazepina, fenitoína e fenobarbital, reduzem o efeito da anticoagulação, aumentando o risco de evento tromboembólico <sup>10</sup>.

Além disso, o uso concomitante de fármacos que afetam a hemostasia, incluindo antiplaquetários, outros anticoagulantes, agentes trombolíticos, anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), entre outros, deve ser criteriosamente avaliado <sup>9</sup>.

Já em relação às interações fármaco-nutrientes, embora não existam claras evidências clínicas, há relatos da rivaroxabana ter sua biodisponibilidade aumentada quando ingerida com alimentos <sup>11, 12, 13</sup>.

Por fim, outra questão que coloca os NACO no grupo de fármacos perigosos é a falta de familiaridade do clínico com a

prescrição, estas muitas vezes ocorrendo com doses menores do que as recomendadas, aumentando o risco de tromboembolismo<sup>14</sup>.

### **Ter cautela na dispensação se...**

Faz-se necessária a atenção ao dispensar os NACO em situações clínicas em que o paciente possua risco aumentado de sangramento, como idade avançada, sangramento prévio, pós-cirúrgico, algumas comorbidades (doença hepática, doença renal, diabetes, câncer, obesidade), trombocitopenia e uso concomitante de outros fármacos que afetem a homeostasia, como já mencionados<sup>7</sup>.

Em caso de fibrilação atrial, em paciente de idade avançada, os NACO devem ter dose ajustada<sup>15</sup>.

Ao dispensar a medicação, verificar possível ocorrência de cirurgia. A anticoagulação na situação pré-operatória deve ser suspensa por período que varia de 24 a 48h, enquanto que no pós-operatório, geralmente por um a três dias<sup>16,17</sup>.

Devido ao fato de o fígado sintetizar vários fatores pró e anticoagulantes, portadores de doenças hepáticas graves devem ter cautela com o uso de anticoagulantes<sup>18</sup>.

Estudos sugerem que os NACO apresentem valores de área sobre a curva maiores em indivíduos idosos, indicando uma depuração mais lenta, o que faz com que também tenha que ser usado com cautela em pacientes com lesão renal<sup>19,20</sup>.

Já os diabéticos, possuem maior risco de sangramento por alterações na vasculatura, ocorridas em resposta à condição inflamatória crônica nos vasos<sup>21</sup>.

No entanto, mesmo na ausência dessas condições que aumentem o risco, o farmacêutico no momento da dispensação deve ressaltar ao paciente o necessário acompanhamento médico e recomendável acompanhamento farmacêutico, ambos para constante avaliação não só da efetividade, mas também da segurança da anticoagulação.

### **Orientações imprescindíveis durante a dispensação**

O paciente deve ser informado que possui uma condição clínica que predispõe eventos tromboembólicos e que o uso dos NACO, embora auxiliem na prevenção dessas ocorrências, podem promover sangramentos gengivais, aumento do fluxo menstrual e maior predisposição a equimoses e sufusões hemorrágicas em pele, sejam espontâneas ou pós-traumáticas<sup>22,23</sup>, o que justifica avaliações médicas periódicas.

Quando em uso da rivaroxabana, esse fármaco deve ser tomado ao ingerir alimentos, pois essa atitude melhora seu efeito<sup>12,13</sup>.

O paciente também deve receber orientações sobre as possíveis interações com outros medicamentos que possam aumentar ou diminuir o efeito dos NACO, reforçando os perigos da automedicação.

### **Procurar um serviço de saúde se...**

Hemorragias são potencialmente letais<sup>7</sup>, fazendo-se necessário procurar o atendimento médico caso apresente sangramento espontâneo, déficit neurológico devido ao risco de sangramento intracraniano<sup>24</sup>, quadro convulsivo ou desmaio.

## **REFERÊNCIAS**

- 1 Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. Br J Haematol. 2008;141(6):757–63.
- 2 Arantes FBB. Efeito dos anticoagulantes sobre a agregabilidade plaquetária: ação da heparina de baixo peso molecular Enoxaparina, e do inibidor direto da trombina Dabigatрана. Tese de Doutorado em Ciências. Programa de Cardiologia. Orientador: Prof. Dr. José Carlos Nicolau. Universidade de São Paulo. São Paulo, 2018.

- 3 Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, et al. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale [published correction appears in *Am Heart J*. 2010 Jun;159(6):1162]. *Am Heart J*. 2010;159(3):331-339. doi:10.1016/j.ahj.2009.07.035
- 4 Rocket AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J*. 2010;159(3):340-347.e1. doi:10.1016/j.ahj.2009.11.025
- 5 Camm AJ. The RE-LY study: Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy: dabigatran vs. warfarin. *European Heart Journal*. 2009 Nov;30(21):2554-2555. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp384.
- 6 Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, A KA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2007;5(11):2178-85.
- 7 David AG, Mark C. Risks and prevention of bleeding with oral anticoagulants. Up to Date, jan 2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/risks-and-prevention-of-bleeding-with-oral-anticoagulants?csi=4cd9ae1f-185b-4ff1-bed4-702047d821ef&source=contentShare#H2852977303>. Acessado em: 12 de julho de 2020.

- 8 de Oliveira MAL, Goffi A, Zampieri FG, et al. The critical care management of spontaneous intracranial hemorrhage: a contemporary review. *Crit Care*. 2016;20:272. Published 2016 Sep 18. doi:10.1186/s13054-016-1432-0
- 9 Agrawal A, Kerndt CC, Manna B. Apixaban. [Updated 2020 May 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507910/>
- 10 Wiggins BS, Dixon DL, Neyens RR, Page RL II, Gluckman TJ. Select Drug-Drug Interactions With Direct Oral Anticoagulants: *JACC Review Topic of the Week*. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1341-1350.
- 11 Pascal V, Marco V, Hein H. The Significance Of Drug–Drug And Drug–Food Interactions Of Oral Anticoagulation. *Arrhythmia & Electrophysiology Review* 2018;7(1):55–61. <https://doi.org/10.15420/aer.2017.50.1>
- 12 Kubitza D, Becka M, Muck W, Kratzschmar J. Pharmacodynamics and pharmacokinetics during the transition from warfarin to rivaroxaban: a randomized study in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78: 353-63.
- 13 Stampfuss J, Kubitza D, Becka M, Mueck W. The effect of food on the absorption and pharmacokinetics of rivaroxaban. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2013;51:549–61.
- 14 Arbel R, Sergienko R, Hammerman A, et al. Effectiveness and Safety of Off-Label Dose-Reduced Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *Am J Med* 2019; 132:847

- 15 Ha JT, Neuen BL, Cheng LP, et al. Benefits and Harms of Oral Anticoagulant Therapy in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2019; 171:181.
- 16 Lawrence LKL. Direct oral anticoagulants (DOACs) and parenteral direct-acting anticoagulants: Dosing and adverse effects. Up to Date, maio de 2020. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/direct-oral-anticoagulants-doacs-and-parenteral-direct-acting-anticoagulants-dosing-and-adverse-effects?topicRef=119889&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/direct-oral-anticoagulants-doacs-and-parenteral-direct-acting-anticoagulants-dosing-and-adverse-effects?topicRef=119889&source=see_link) Acessado em 13 de julho de 2020.
- 17 David AG, Mark C, MD. Management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. Up to Date, maio de 2020. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/management-of-bleeding-in-patients-receiving-direct-oral-anticoagulants?topicRef=119889&source=see\\_link#H11372974](https://www.uptodate.com/contents/management-of-bleeding-in-patients-receiving-direct-oral-anticoagulants?topicRef=119889&source=see_link#H11372974) Acessado em 13 de julho de 2020.
- 18 Neeral LS, MDNicolas I. Hemostatic abnormalities in patients with liver disease. Up to Date, janeiro de 2020. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/hemostatic-abnormalities-in-patients-with-liver-disease?sectionName=COMMON%20CLINICAL%20PROBLEMS&topicRef=119889&anchor=H61498776&source=see\\_link#H61498776](https://www.uptodate.com/contents/hemostatic-abnormalities-in-patients-with-liver-disease?sectionName=COMMON%20CLINICAL%20PROBLEMS&topicRef=119889&anchor=H61498776&source=see_link#H61498776). Acessado em 13 de julho de 2020.
- 19 Frost CE, Song Y, Shenker A, Wang J, Barrett YC, Schuster A, et al. Effects of age and sex on the single-dose pharmacokinetics

- and pharmacodynamics of apixaban. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54(6):651–62.
- 20 Chang M, Yu Z, Shenker A, Wang J, Pursley J, Byon W, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(5):637–45.
- 21 Boulanger M, Poon MT, Wild SH, Al-Shahi Salman R. Association between diabetes mellitus and the occurrence and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2016; 87: 870.
- 22 Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006; 151: 713.
- 23 Lawrence LKL. Direct oral anticoagulants (DOACs) and parenteral direct-acting anticoagulants: Dosing and adverse effects. Up to Date, maio de 2020. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/direct-oral-anticoagulants-doacs-and-parenteral-direct-acting-anticoagulants-dosing-and-adverse-effects?csi=87f26825-7867-411e-8d33-9df0917cba0a&source=contentShare#PATIENT\\_INFORMATION](https://www.uptodate.com/contents/direct-oral-anticoagulants-doacs-and-parenteral-direct-acting-anticoagulants-dosing-and-adverse-effects?csi=87f26825-7867-411e-8d33-9df0917cba0a&source=contentShare#PATIENT_INFORMATION). Acessado em 13 de julho de 2020.
- 24 Guy R, Colin MD. Spontaneous intracerebral hemorrhage: Treatment and prognosis. Up to Date, abril de 2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/spontaneous-intracerebral-hemorrhage-treatment-and-prognosis?sectionName=Resumption%20of%20anticoagula>

tion&topicRef=119889&anchor=H25&source=see\_link#H25.  
Acessado em 13 de julho de 2020.

# HEPARINAS, INCLUINDO HEPARINA NÃO FRACIONADA E DE BAIXO PESO MOLECULAR

*Mateus Porto Alves de Araújo  
Walleri Christini Torelli Reis*

**Classe:** Anticoagulantes.

**Indicações principais:** indicado para profilaxia e tratamento de eventos tromboembólicos, como trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, síndrome coronariana aguda, dentre outros<sup>1</sup>.

**Como agem:** Esses medicamentos interagem com a antitrombina, formando um complexo que inativa vários fatores que participam do processo de coagulação. Contudo, uma diferença no mecanismo de ação, confere uma maior ação anticoagulante à Heparina, por isso seu uso está restrito ao ambiente hospitalar<sup>1</sup>.

## Porque são perigosas?

Por se tratar de fármacos anticoagulante, o uso de heparinas pode estar relacionado a eventos adversos a medicamentos (EAM), ou danos relacionados a medicamentos, graves, que podem ter como resultado o óbito do paciente. Um

exemplo inclui quadros hemorrágicos graves ocasionados pela interação entre esses medicamentos e os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), que podem potencializar o efeito anticoagulante da heparina <sup>1</sup>.

As heparinas são amplamente utilizadas no tratamento e profilaxia de eventos tromboembólicos venosos e arteriais. Além, de ser utilizada como anticoagulante em processos como hemodiálise, cirurgias cardíacas e transfusões sanguíneas <sup>2</sup>.

O uso das heparinas em terapias, pode ainda, de forma contraditória, culminar no desenvolvimento de trombocitopenia induzida por heparina (TIH), e uma diversidade de eventos trombóticos subsequentes<sup>3</sup>. Devido a esses eventos inesperados, é importante que seja feito o monitoramento da efetividade e segurança do fármaco durante o tratamento por meio de exames relacionados a coagulação em pacientes<sup>4</sup>.

Existe ainda um outro fármaco da classe dos anticoagulantes, a enoxaparina, que é uma heparina com baixo peso molecular. Um dos principais riscos do uso da enoxaparina é o possível aparecimento de hematomas espinhais ou epidurais em pacientes que passaram recentemente por processos de anestesia neuroaxial ou punção espinhal. Esses hematomas podem resultar em paralisia permanente<sup>5</sup>.

As Heparinas de baixo peso molecular possuem um comprimento insuficiente para acarretar a inibição da trombina (efeito conseguido com uso das heparinas não fracionadas), de modo que atuam através da inibição de fator Xa. Desse modo, seu uso é mais seguro para administração fora do ambiente hospitalar, possibilitando a ocorrência de tratamento domiciliar em determinadas circunstâncias, devido ao seu menor risco de sangramento, não necessidade de ajuste de dose e baixa incidência de trombocitopenia. O tratamento domiciliar com uso de heparinas não fracionadas não é possível devido ao fato de que seu efeito anticoagulante se dá por meio de dois mecanismos (inibição da trombina e inibição de fator Xa), e por isso oferece maior risco de sangramentos e carece de um monitoramento laboratorial constante, que só é possível em ambiente hospitalar <sup>6</sup>.

**Ter cautela na dispensação se...** <sup>4, 5, 7, 8</sup>

- Pacientes com histórico de trombocitopenia induzida por polissulfato de pentosano;
- Cirurgia craniana ou ocular;
- Sangramento ativo descontrolado;
- Hipersensibilidade a heparinas;
- Redução do número de plaquetas sanguíneas;

- Pressão arterial alta e desregulada;
- Sangramentos;
- Úlcera estomacal ou intestinal;
- Condição inflamatória no intestino;
- Diverticulite;
- Doença hepática grave;
- Histórico prévio de abortos;
- Osteoporose;
- Doença renal;
- Uso crônico de medicamentos que possam potencializar sangramentos (antiplaquetários, AINEs)
- Histórico de cirurgia para correção de deformidades espinhais ou epidurais
- Histórico de punções espinhais ou epidurais repetitivas

### **Orientações imprescindíveis na dispensação**

É provável que ocorram sangramentos leves durante a escovação dentária, além de outros efeitos adversos comuns, como por exemplo: dores abdominais ou estomacais, constipação, dores de cabeça, contudo a persistência (tempo) e a gravidade (leve, moderado e grave) desses eventos deve ser monitorada e o paciente orientado a procurar o farmacêutico em casos leves a

moderados e um serviço de saúde o mais rápido possível em condições graves 7.

Existe também o risco do desenvolvimento de trombocitopenia induzida por heparina (TIH), uma condição que pode evoluir com importante morbidade associada.

Existem duas formas da TIH, a primeira e mais frequente é a TIH tipo I a qual oferece baixo risco à saúde do paciente. Nesse caso, ocorre uma queda leve e transitória na contagem de plaquetas, que normalmente ocorre nos primeiros dois dias da exposição à heparina.

A coagulação do sangue em cortes ou feridas se torna mais lenta e difícil, fazendo com que sangramentos leves ou graves estaquem com uma maior dificuldade, devido à baixa disponibilidade de plaquetas no sangue devido ao maior sequestro de plaquetas pelo baço. Já a TIH tipo II é mais grave e menos recorrente. Trata-se de uma síndrome, clinicamente significativa, devido a formação de complexos entre autoanticorpos ao fator plaquetário 4 (PF4) com heparina, denominados “anticorpos TIH” ou “anticorpos PF4 / heparina”. Esses anticorpos podem causar trombose junto com trombocitopenia; portanto, essa síndrome também pode ser denominada trombocitopenia e trombose induzidas por heparina

(TTIH). Nesses casos é comum a ocorrência de tromboembolismo venoso e embolia pulmonar, oferecendo risco elevado a saúde do paciente, com mortalidade até 20%<sup>9,10</sup>.

Vale destacar que o quadro hemorrágico é o principal evento adverso relacionado ao uso de heparina, e quanto maior a dose utilizada maior a sua incidência; o antídoto para as heparinas é o sulfato de protamina, que só é utilizado em ambiente hospitalar<sup>11</sup>. Além disso, a associação entre heparina e outros medicamentos com potencial para aumentar o risco de sangramento, como antiplaquetários, pode agravar o quadro hemorrágico.

Em pacientes do sexo feminino, pode ocorrer um aumento na intensidade do fluxo menstrual ou a ocorrência de sangramentos de escape<sup>12</sup>.

### **Procurar o serviço de saúde se...**

Alguns sinais de emergência devem ser levados em conta, visto que sangramentos internos não são facilmente visualizáveis<sup>10</sup>. Os principais sinais / sintomas de alerta são:

- Sangue nas fezes ou fezes enegrecidas;
- Sangue na urina;
- Dores de cabeça intensas;

- Sede excessiva- pode indicar quadro de perda sanguínea ou desidratação;
- Queda de pressão arterial;
- Fraqueza ou paralisia de um lado do corpo;
- Alterações na consciência;
- Convulsões;
- Desmaio.

Caso ocorra um ou mais sintomas citados, deve-se procurar um serviço de saúde o mais rápido possível, para que procedimentos adequados para manejo hemodinâmico sejam realizados. Quadros hemorrágicos são eventos adversos graves e podem levar o paciente ao óbito 12,13,14

## REFERÊNCIAS

- 1 Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M.; Flower, R. J.; Henderson G. Rang & Dale. Farmacologia. 7ª edição. Rio de Janeiro, Elsevier, 2012.808 p
- 2 Thrombosis Canada. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin. 2013:1-5. Disponível em: [http://thrombosiscanada.ca/guides/pdfs/UnfractionatedHeparin\\_Low\\_molecular\\_weight\\_heparin.pdf](http://thrombosiscanada.ca/guides/pdfs/UnfractionatedHeparin_Low_molecular_weight_heparin.pdf). Acesso em: 25 jun 2020

- 3 ISMP Canada. Heparin-induced thrombocytopenia – effective communication can prevent a tragedy. ISMP Canada Safety Bulletin. 2005;5(2):1-2.
- 4 Enoxaparin. Medscape. Disponível em: <https://reference.medscape.com/drug/lovenox-enoxaparin-342174>. Acessado em: 02 jul 2020
- 5 Longhi Fernanda, Laks Dani, Kalil Nelson G.N.. Trombocitopenia induzida por heparina. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. [Internet]. 2001 Aug [cited 2020 July 02]; 23( 2 ): 93-99. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842001000200005&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842001000200005&lng=en).
- 6 Wannmacher Lenita. Heparinas de baixo peso molecular: evidências que fundamentam indicações. Uso racional de medicamentos: temas selecionados. Vol. 4. Disponível em: [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_docman&view=download&alias=508-heparinas-baixo-peso-molecular-v-4-n-2-2006-8&category\\_slug=uso-racional-medicamentos-685&Itemid=965](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&view=download&alias=508-heparinas-baixo-peso-molecular-v-4-n-2-2006-8&category_slug=uso-racional-medicamentos-685&Itemid=965). Acessado em: 27 Jul 2020.
- 7 Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM; American College of Chest Physicians. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians EvidenceBased Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e24S-43S. doi: 10.1378/ chest.11-2291.
- 8 Heparin. Greenwood Village (CO): Truven Health Analytics; 2017. Disponível em: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com). Acessado em 25 jun 2020

- 9 Webmd. Who should not take Heparin SODIUM Vial?  
Disponível em:  
<https://www.webmd.com/drugs/2/drug3918/heparin-porcine-injection/details/list-contraindications> acessado em: 25 jun 2020
- 10 ISMP Canada. Enhancing Safety with Unfractionated Heparin: A National and International Area of Focus. ISMP Canada SafetyBulletin. 2008;8(5):1-3.
- 11 Rapid Response Report NPSA/2008/RRR002. Risks with Intravenous Heparin Flush Solutions; 2008 Apr.
- 12 Appropriate Anticoagulant Use – A Patient Safety Priority. ISMP Canada SafetyBulletin. 2006;6(10).
- 13 Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A, Greaves M, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the use and monitoring of heparin. British Journal of Haematology. 2006.
- 14 O'Donnell J. Anticoagulants: Therapeutics, Risks, and Toxicity - Special Emphasis on Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT). J Pharm Pract. 2012 Feb;25(1):22-9. doi: 10.1177/0897190011431146.

# DIGOXINA

Ana Luiza de Sá Teles e Lima  
Bagnólia Araújo Costa

**Classe:** glicosídeo cardíaco, extraído das folhas de *Digitalis lanata*<sup>1</sup>.

**Indicação:** tratamento da insuficiência cardíaca congestiva e de algumas arritmias cardíacas, como a fibrilação atrial<sup>1</sup>.

**Como age:** inibição da ATPase de sódio na membrana plasmática nas células do miocárdio, o que reduz o efluxo desse íon na célula, aumentando sua concentração no meio intracelular. Há uma elevação da troca de  $\text{Na}^+$  por  $\text{Ca}^{2+}$ , acumulando este dentro do miócito e melhorando a função sistólica global do coração<sup>5</sup>.

## Por que é perigosa?

A Digoxina se encaixa na lista de medicamentos potencialmente perigosos uma vez que pode causar eventos adversos como confusão mental, problemas gastrointestinais e descompensação de potássio. Além disso, esse medicamento é capaz de ocasionar toxicidade, gerando quadros que vão desde náuseas, vômitos e cefaleia até visão amarelo-esverdeada, bradi e

taquicardia, e anorexia<sup>9</sup>. Podem ser observados, ainda, quadros de hipotensão, parada sinusal, variação de graus de bloqueio átrio-ventricular, taquicardia e fibrilação ventriculares, além de arritmias, que é a manifestação mais comum, em especial quando há distúrbios eletrolíticos prévios (como hipercalemia)<sup>11</sup>.

Um estudo realizado em 2017 por Lopes e colaboradores mostrou que o uso da digoxina está relacionado ao risco de morte, independentemente da dose do medicamento, da fibrilação atrial e da insuficiência apresentada pelo paciente. Em que o risco de morte aumenta com a elevação da dose administrada<sup>4</sup>. Uma vez que apresenta estreita janela terapêutica, sua administração deve ser realizada com a máxima cautela, afim de evitar erros que podem levar a quadros de intoxicação<sup>7</sup>.

Após a realização de estudos que observaram uma possível associação entre o uso do medicamento em pacientes com fibrilação atrial e maior mortalidade, o uso da digoxina tem diminuído, sendo recomendado somente para pacientes com algumas condições clínicas específicas<sup>7</sup>.

Dentre as associações de destaque, pode-se citar entre digoxina e amiodarona, na qual ocorre interação medicamentosa, uma vez que a amiodarona pode diminuir a depuração da digoxina, prolongar seu efeito e gerar quadros de intoxicação<sup>8</sup>.

Além disso, as associações com furosemida ou hidroclorotiazida também merecem destaque, uma vez que se tratam de medicamentos depletors de potássio e magnésio e que podem induzir arritmias<sup>10</sup>.

### **Ter cautela na dispensação se...**

Não deve ser dispensado em casos em que o paciente apresenta quadro de bradicardia relevante, hipocalemia, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, Wolff-Parkinson-White<sup>3</sup>

### **Orientações imprescindíveis na dispensação**

Ao iniciar a terapia com digoxina, é importante a anamnese para avaliação de possíveis medicamentos já em uso, afim de evitar interações medicamentosas. Dentre os medicamentos passíveis de sofrer interações importantes com a digoxina, pode-se citar amiodarona, fluoxetina, diclofenaco, furosemida, hidroclorotiazida, omeprazol, nifedipino, cimetidina, claritromicina, diazepam, azitromicina, dentre outros medicamentos. Orienta-se tal prática uma vez que, ao fazer uso simultaneamente com digoxina, pode aumentar os níveis séricos desta, levando a quadros de toxicidade<sup>3</sup>.

## **Procurar um serviço de saúde se...**

São sintomas do quadro de intoxicação digitálica: letargia, confusão, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, distúrbios visuais (ex.: visão turva), batimentos cardíacos acelerados ou desregulados, sangramento ou hematomas incomuns<sup>1,7</sup>.

## **Cuidado com pacientes Idosos**

O uso da digoxina merece atenção especial em relação à terapia em usuários idosos. Uma vez apresentando estreita janela terapêutica e baixo índice de distribuição corporal, observa-se um risco evidente de desenvolvimento de intoxicações por superdose mesmo quando administrada em níveis terapêuticos. Alterações metabólicas frequentes em idosos, como hipopotassemia, hipomagnesemia, hipercalcemia, hipóxia, acidose e doenças como o hipotireoidismo e a doença pulmonar obstrutiva crônica predis põem à intoxicação digitálica. Dentre as possíveis ocorrências observadas a partir disso, pode-se citar bradicardia significativa, dispepsia em pacientes com quadros de anorexia, náusea e vômito, podendo resultar redução do volume de distribuição e aumento dos níveis tóxicos de digoxina. Diante do exposto, é recomendado a administração de baixas doses diárias

(em média 0,125 mg) afim de se evitar tais complicações nesse grupo de usuário<sup>6</sup>.

## REFERÊNCIAS

- 1 Drugs.com®. Digoxin. Base de dados. Disponível em: <<https://drugs.com/>>. Acesso em: 23 fev. 2018.
- 2 Medication Incidents Involving Digoxin Leading to Harm, Including Death [Internet]. [place unknown]; 2011 Apr 30 [cited 2020 Jul 25]. Available from: <https://www.ismp-canada.org/download/safetyBulletins/ISMPCSB2011-03-MedicationIncidentsInvolvingDigoxin.pdf>
- 3 Medicamentos na prática da farmácia clínica [recurso eletrônico] / Organizadores, Luciana dos Santos, Mayde Seadi Torriani, Elvino Barros. – Dados eletrônicos. – Porto Alegre : Artmed, 2013.
- 4 Lopes RD, et al. Digoxina e mortalidade em pacientes com fibrilação atrial. Journal of the American College of Cardiology [Internet]. 2018 Mar 13 [cited 2020 Jul 25]:1063-1074. DOI 10.1016 / j.jacc.2017.12.060. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29519345/>.
- 5 Manual de farmacologia e terapêutica de Goodman & Gilman [recurso eletrônico] / Organizadores, Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton; [tradução: Augusto Langeloh ... et al.; revisão técnica: Almir Lourenço da Fonseca]. – 2.ed. – Porto Alegre: AMGH, 2015. e-PUB

- 6 Nóbrega OT, Karnikowski MGO. A terapia medicamentosa no idoso: cuidados na medicação. Ciênc. saúde coletiva [Internet]. 2005 Abr [citado 2020 em 25 de julho]; 10 (2): 309-313. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232005000200008&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232005000200008&lng=en). <https://doi.org/10.1590/S1413-81232005000200008>
- 7 ISMP Brasil. Recomendações para a prevenção de erros de medicação com digoxina [Internet]. [place unknown]; 2018 [cited 2020 Jul 9]. Available from: <https://www.ismp-brasil.org/site/noticia/recomendacoes-para-a-prevencao-de-erros-de-medicacao-com-digoxina/>.
- 8 Digoxina (Rx) [Internet]. Medscape, 2018 [cited 2020 Jul 7]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/formulary/lanoxin-digoxin-342432#92>
- 9 Drugs.com ®. Efeitos colaterais da digoxina [Internet]. Drugs.com, 2019 Oct 06 [cited 2020 Jul 23]. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/digoxin-side-effects.html#moreResources>
- 10 Drugs.com®. Interações farmacológicas da digoxina [Internet]. Drugs.com, 2019 [cited 2020 Jul 25]. Available from: <https://www.drugs.com/drug-interactions/digoxin-with-furosemide-883-0-1146-0.html?professional=1>
- 11 Digoxin. Toxbase® [Internet]. 2020 Jul 15 [cited 2020 Jul 22]; Available from: [file:///C:/Users/luiza/AppData/Local/Packages/microsoft.windowscommunicationsapps\\_8wekyb3d8bbwe/LocalState/Files/S0/3/Attachments/Digoxin%20toxicologia\[543\].pdf](file:///C:/Users/luiza/AppData/Local/Packages/microsoft.windowscommunicationsapps_8wekyb3d8bbwe/LocalState/Files/S0/3/Attachments/Digoxin%20toxicologia[543].pdf)

# DIURÉTICOS (FUROSEMIDA E HIDROCLOROTIAZIDA)

*Ludmila Emilly da Silva Gomes  
Bagnólia Araújo Costa*

## FUROSEMIDA

**Classe:** diurético de alça <sup>1</sup>;

**Indicações principais:** edemas associados à insuficiência cardíaca congestiva, doença hepática ou distúrbio renal (como a síndrome nefrótica) e hipertensão <sup>1</sup>.

**Como age:** inibe a reabsorção de íons sódio, potássio e cloreto nos túbulos renais proximal e distal e alça de Henle

## HIDROCLOROTIAZIDA

**Classe:** diurético tiazídico <sup>2</sup>;

**Indicações principais:** edema em pessoas com insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática, distúrbios renais, edema causado pelo uso de esteroides ou estrogênio e hipertensão <sup>3</sup>.

**Como age:** afeta a reabsorção de eletrólitos no túbulo renal distal.

## Por que são perigosos?

Este capítulo foi escrito considerando os diuréticos mais utilizados no Brasil. As informações aqui apresentadas, em geral,

se associam também aos outros diuréticos da classe dos tiazídicos e dos de alça.

A **furosemida** é um diurético de alça potente que inibe a reabsorção de íons sódio, potássio e cloreto nos túbulos renais proximal e distal e alça de Henle, causando um aumento profundo na produção de urina <sup>4,5</sup>. Seus eventos adversos podem incluir <sup>4,5,6</sup>: hipotensão, hiperuricemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, perda de apetite, espasmo da bexiga, hipotensão ortostática, eosinofilia, eritema multiforme, eritrodermia, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica devido à droga e fotossensibilidade, pancreatite, agranulocitose, anemia aplástica e trombocitopenia, reação anafilactoide e anafilaxia.

Um outro efeito adverso importante é a ototoxicidade que pode levar a surdez transitória (geralmente com duração de 30 minutos a 24 horas) ou surdez permanente, ocorre principalmente com terapia intravenosa em altas doses (por exemplo, doses de furosemida acima de 240 mg/hora) ou em doses mais baixas em pacientes com comprometimento da função renal ou uso concomitante de outras ototoxinas, como aminoglicosídeos <sup>4,5,6</sup>.

Já a **hidroclorotiazida (HCTZ)** é um diurético tiazídico que afeta a reabsorção de eletrólitos no túbulo renal distal, resultando

em maior excreção de sódio e cloreto em quantidades iguais <sup>2,7</sup>. Dentre seus eventos adversos, mais importantes, estão <sup>7,8</sup>: hipotensão, fototoxicidade, vertigem, disritmia cardíaca, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, hipercalcemia, hipocalemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, hiperlipidemia, hiperuricemia e hiponatremia dilucional, colecistite, pancreatite, síndrome da icterícia colestática, glaucoma de ângulo fechado agudo, miopia e insuficiência renal.

### **Ter cautela na dispensação se. . .**

- Por serem considerados medicamentos potencialmente perigosos, devido às características citadas no ponto anterior, no momento da dispensação devem ser levadas em consideração suas contraindicações. Tanto a furosemida quanto a HCTZ apresentam como contraindicação: anúria e hipersensibilidade documentada às sulfonamidas ou ao medicamento que será utilizado <sup>2, 4, 7</sup>.
- Além disso, a furosemida é contraindicada caso ocorra depleção grave de sódio e volume, e a HCTZ em casos de insuficiência renal grave <sup>2</sup>.
- A furosemida ainda é considerada categoria de risco C durante a gravidez, sua utilização requer monitoramento

do crescimento fetal. A HCTZ possui categoria de risco B durante a gravidez. Durante o aleitamento ambos os medicamentos são excretados no leite materno e devem ser usados com precaução<sup>2,4,8</sup>.

Deve-se ainda considerar as seguintes interações medicamentosas:

### **Furosemida**

- Captopril, lisinopril, alopurinol, gentamicina, lítio, rituximabe e salicilatos: podem provocar o aumento dos níveis plasmáticos desses medicamentos, o que aumenta o risco de efeitos adversos <sup>2</sup>.

- Dexametasona, metilprednisolona e selegilina: os efeitos podem ficar potencializados na presença desses medicamentos <sup>2</sup>.

- Alisquireno, metilfenidato, fenitoína e salicilatos: podem interferir nos efeitos da furosemida, reduzindo-os <sup>2</sup>.

### **Hidroclorotiazida**

- Captopril, enalapril e lisinopril: hipotensão postural na primeira dose <sup>2</sup>;

- Carbamazepina: pode resultar em hiponatremia <sup>2</sup>;

- Ciclofosfamida, fluorouracila e metotrexato: aumento nos riscos de mielossupressão <sup>2</sup>;
- Digoxina: risco de toxicidade digitalica <sup>2</sup>;
- Sotalol: aumento do risco de cardiotoxicidade<sup>2</sup>;
- Fludrocortisona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona, rofecoxibe e triancinolona: risco aumentado de hipocalemia e consequente arritmia cardíaca <sup>2</sup>;
- Lítio: aumento das concentrações de lítio e de seus efeitos tóxicos <sup>2</sup>.

### **Orientações imprescindíveis durante a dispensação**

- Caso ocorra esquecimento de dose indica-se que o paciente tome assim que lembrar, mas, se estiver próximo do horário da dose seguinte, pular a esquecida e tomar a do horário normal. Não dobrar as doses para compensar a que foi esquecida <sup>2</sup>.
- Atividades que exijam coordenação devem ser evitadas até que os efeitos do medicamento sejam percebidos, pois o medicamento pode causar tonturas, vertigens ou visão turva <sup>5,7</sup>.

- Não se deve fazer uso de álcool enquanto estiver a tomar este medicamento <sup>5,7</sup>.
- É recomendada a ingestão de alimentos ricos em potássio durante a terapia medicamentosa, conforme orientação do profissional de saúde <sup>2,5</sup>.
- Pode ocorrer a reação de fotossensibilidade (sensibilidade ao sol), por isso é aconselhável o uso de protetor solar <sup>2,5</sup>.
- Durante a utilização do HCTZ, indica-se ainda que:
  - O paciente diabético monitore sinais/sintomas de hiperglicemia e relate dificuldades no controle glicêmico <sup>7</sup>.
  - O medicamento deve ser administrado pela manhã, para não prejudicar o sono devido a vontade de urinar pela noite <sup>2</sup>.

### **Procurar um serviço de saúde se...**

Ao apresentar os seguintes sinais e sintomas deve-se procurar ajuda médica de emergência:

Reação alérgica à furosemida (urticária, dificuldade em respirar, inchaço do rosto ou da garganta) ou uma reação cutânea grave (febre, dor de garganta, ardor nos olhos, dor na pele, vermelho ou roxo na pele, erupção cutânea que se espalha e causa bolhas e descamação) <sup>1</sup>.

Reação alérgica à HCTZ (urticária, dificuldade para respirar, inchaço do rosto, lábios, língua ou da garganta) <sup>3</sup>.

Suspenda o uso e procure seu médico imediatamente caso apresente algum efeito colateral, como:

### **Furosemida**

- Tontura e sensação de desmaio <sup>1</sup>;
- Zumbido nos ouvidos e perda auditiva <sup>1</sup>;
- Espasmos ou contrações musculares <sup>1</sup>;
- Alto nível de açúcar no sangue - aumento da sede, aumento da micção, boca seca e mau hálito frutado <sup>1</sup>;
- Problemas nos rins - pouca ou nenhuma micção, inchaço dos pés ou dos tornozelos, sensação de cansaço ou falta de ar <sup>1</sup>;
- Sinais de problemas no fígado ou no pâncreas - perda de apetite, dor na parte superior do estômago (que pode se espalhar para as costas), náusea ou vômito, urina escura, icterícia (amarelecimento da pele ou dos olhos)<sup>1</sup>;
- Sinais de desequilíbrio eletrolítico (boca seca, sede, fraqueza, sonolência, sensação de nervosismo ou instabilidade, vômito, batimentos cardíacos irregulares, tremulação no peito, dormência ou formigamento, câibras musculares, fraqueza muscular ou sensação de claudicação) <sup>1</sup>.

## **Hidroclorotiazida**

- dor nos olhos, problemas de visão; boca seca, sede, náusea, vômito; sentir-se fraco, sonolento, inquieto ou tonto; batimento cardíaco rápido ou irregular; dor ou fraqueza muscular; dormência ou sensação de formigamento; erupção cutânea vermelha, com bolhas e descamação; ou náusea, dor de estômago, febre baixa, perda de apetite, urina escura, fezes cor de barro, icterícia (amarelecimento da pele ou dos olhos) <sup>3</sup>. Ou ainda caso apresente sintomas de overdose que pode incluir: náusea, fraqueza, tontura, boca seca, sede e dor ou fraqueza muscular<sup>3</sup>.

Muitas reações adversas relacionadas aos diuréticos estão relacionadas com o fato destes afetarem a excreção de alguns íons. Um resumo pode ser encontrado no Quadro 12.1.

Quadro 12.1 – Relação entre os possíveis efeitos adversos, seus significados e como eles se manifestam clinicamente <sup>10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17</sup>

<b>Nomeclatura</b>	<b>Sinais/Sintomas</b>
Hipocalemia (baixo nível de potássio sérico)	Fadiga, constipação, micção frequente ou de grandes quantidades, câibras musculares ou formigamento na pele, fraqueza muscular, batimento cardíaco rápido ou irregular
Hipomagnesemia (baixo nível de magnésio sérico)	Fraqueza muscular, tremores ou contrações musculares, irritabilidade ou insônia, dormência e formigamento, sonolência grave, fadiga e confusão, frequência cardíaca rápida ou irregular, convulsões
Hiponatremia (baixo nível de sódio sérico)	Câibras abdominais, náuseas ou vômitos, dor de cabeça, confusão, alucinações ou problemas para ficar acordado, fraqueza muscular ou câibras, convulsões ou coma
Hipofosfatemia (baixo nível de fosfato sérico)	Falta de energia ou queda de energia, irritável, fraqueza ou dor muscular, dificuldade para caminhar ou tremores, confusão ou convulsões, dor óssea e fraturas de ossos enfraquecidos
Hipercalemia (alto nível de potássio sérico)	Câibras musculares ou dor, diarreia, dor abdominal, dormência ou fraqueza
Hipercalcemia (alto nível de cálcio sérico)	Sede excessiva, micção frequente, dores de estômago, náusea, vômito, constipação, dor nos ossos, fraqueza muscular, confusão, letargia, fadiga, depressão, palpitações, desmaios, indicações de arritmia cardíaca
Hiperuricemia (alto nível de ácido úrico sérico)	Gota: monoartrite aguda, mais comumente no dedão do pé e com menos frequência na articulação do tarso, joelho e outras articulações;

	Nefrolitíase: hematúria, dor no flanco, abdômen ou região inguinal e / ou náusea e vômito
Hiperlipidemia (alto nível de lipídios sérico)	Ataque cardíaco: aperto, pressão ou dor no peito, desconforto ou dor nas costas, pescoço, mandíbula, estômago ou braço, falta de ar, náusea ou vômito, tontura ou suor frio repentino Derrame: dormência ou queda de um lado do rosto, fraqueza em um braço ou perna, confusão ou dificuldade em falar, tontura, dor de cabeça intensa ou perda de visão

## REFERÊNCIAS

- 1 Drugs.com [Internet]. 2019 Jul 3. Furosemide; [cited 2020 Jul 17]; Available from: <https://www.drugs.com/furosemide.html>
- 2 Santos L, Torriani, MS, Barros E. Medicamentos na prática da farmácia clínica. Porto Alegre: Artmed; 2013.
- 3 Drugs.com [Internet]. 2019 Jan 12. HCTZ; [cited 2020 Jul 17]; Available from: <https://www.drugs.com/hctz.html>
- 4 Medscape [Internet]. Furosemide (Rx); [cited 2020 Jul 17]; Available from: <https://reference.medscape.com/drug/lasix-furosemide-342423>
- 5 Furosemide. In: Micromedex [database on the Internet]. Greenwood Village (CO): Truven Health Analytics; 2020 [cited 2020 Jul 17].

- 6 Loop diuretics: Dosing and major side effects [Internet]. UpToDate: D. C. Brater, D. H. Ellison,; 2019 Aug 19 [cited 2020 Jul 17]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/loop-diuretics-dosing-and-major-side-effects?csi=5062d6de-4c25-465b-8aeb-0b0fc77c14a5&source=contentShare>
- 7 Hydrochlorothiazide. In: Micromedex [database on the Internet]. Greenwood Village (CO): Truven Health Analytics; 2020 [cited 2020 Jul 17]. Available from: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com). Subscription required to view.
- 8 Medscape [Internet]. Hydrochlorothiazide (Rx); [cited 2020 Jul 17]; Available from: <https://reference.medscape.com/drug/microzide-hydrodiuril-hydrochlorothiazide-342412#4>
- 9 Drugs.com [Internet]. 2019 Jul 3. Furosemide Professional; [cited 2020 Jul 17]; Available from: <https://www.drugs.com/ppa/furosemide.html>
- 10 Drugs.com [Internet]. 2020 Feb 03. Hypokalemia em Drugs.com; [cited 2020 Jul 8]. Available from: <https://www.drugs.com/cg/hypokalemia.html>
- 11 Drugs.com [Internet]. 2020 Feb 03. Hypomagnesemia em Drugs.com; [cited 2020 Jul 8]. Available from: <https://www.drugs.com/cg/hypomagnesemia.html>
- 12 Drugs.com [Internet]. 2020 Feb 03. Hyponatremia em Drugs.com; [cited 2020 Jul 8]. Available from: <https://www.drugs.com/cg/hyponatremia.html>

- 13 Drugs.com [Internet]. 2020 Feb 03. Hypophosphatemia em Drugs.com; [cited 2020 Jul 17]. Available from: <https://www.drugs.com/cg/hypophosphatemia.html>
- 14 Drugs.com [Internet]. 2020 Feb 03. Hyperkalemia em Drugs.com; [cited 2020 Jul 17]. Available from: <https://www.drugs.com/cg/hyperkalemia.html>
- 15 Drugs.com [Internet]. 2020 Feb 03. Medications for Hypercalcemia em Drugs.com; [cited 2020 Jul 17]. Available from: <https://www.drugs.com/condition/hypercalcemia.html>
- 16 Medscape [Internet]. Hyperruricemia Clinical Presentation; [cited 2020 Jul 17]; Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/241767-clinical>
- 17 Drugs.com [Internet]. 2020 Feb 03. Medications for Hyperlipidemia em Drugs.com; [cited 2020 Jul 17]. Available from: <https://www.drugs.com/cg/hyperlipidemia.html>

# ANTIEPILÉPTICOS

*Julyanna Dantas Medeiros  
Paula Benvindo Ferreira*

**Como agem:** são fármacos que agem por mecanismos de ação distintos, como alterações na ação do GABA (fenobarbital, benzodiazepínicos, vigabatrina, tiagabina), inibição da função dos canais de sódio (carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, lacosamida), inibição dos canais de cálcio (etossuximida, valproato, gabapentina, pregabalina), entre outros (levetiracetam, brivaracetam)<sup>1</sup>.

**Indicações principais:** também conhecidos como anticonvulsivantes, são medicamentos usados com o objetivo de controlar ou reduzir a frequência de crises epiléticas<sup>2</sup>. Alguns também tem eficácia adicional no tratamento de comorbidades como enxaqueca e transtorno bipolar<sup>3</sup>.

## **Por que são perigosos?**

A epilepsia é uma doença complexa com múltiplos fatores de risco<sup>4</sup>, e a farmacoterapia depende do tipo de epilepsia do paciente, potencial para engravidar, idade, comorbidades, bem

como dos efeitos adversos, visando garantir uma vida mais normal possível<sup>2</sup>.

Um grande desafio quanto à utilização de medicamentos antiepilépticos tem relação com a adesão ao tratamento, visto que a maioria apresenta muitos efeitos adversos que incomodam os pacientes. Além disso, alguns fármacos devem ser administrados em mais de uma dose, como é o caso do etossuximida que tem seu intervalo de dose de 2 a 3 administrações por dia<sup>5</sup>, o que também dificulta a adesão.

A maioria dos antiepilépticos pode desencadear eventos com Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e Necrólise Epidérmica Tóxica (TEN), que são doenças mucocutâneas graves caracterizados por eritema, erosões da pele e também nas mucosas, bolhas, e frequentemente estão associados a febre e mal-estar. A SJS/TEN são predominantemente reações adversas a novos medicamentos e podem ser fatais<sup>6,7</sup>.

Outro grande problema é que este fármaco está relacionado à grande quantidade de interações medicamentosas. Isso acontece por que muitos destes fármacos são potentes indutores de enzimas<sup>3</sup> que metabolizam medicamentos (Citocromo P450 – CYPs), reduzindo a concentração plasmática

dos fármacos que são metabolizados por essa classe de enzimas, sendo necessários ajustes de doses ou troca de medicamentos.

No caso das mulheres, por exemplo, alguns antiepilépticos podem induzir a CYP450, proporcionando uma rápida metabolização de contraceptivos hormonais, reduzindo sua eficácia<sup>1</sup>. Se a paciente engravidar, dependendo da farmacoterapia, a exposição do feto aos medicamentos pode gerar danos fetais devido à teratogenicidade de alguns fármacos. Se durante a gravidez houver necessidade de trocar os medicamentos, o perigo está na exposição da mãe e do feto aos efeitos e eficácia e desconhecida da nova droga<sup>8</sup>. O uso de antiepilépticos em mulheres grávidas está associado à diversos problemas, desde pré-eclâmpsia, hemorragia, descolamento de placenta, aumento das complicações da gravidez com risco de vida, até restrição de crescimento fetal, aumento de malformações congênicas, grau de comprometimento neurológico, feto natimorto e mortalidade materna<sup>9</sup>.

Em crianças, o uso de antiepilépticos está associado a reações de hipersensibilidade, apresentando sintomas leves e autolimitados como exantema maculopapular, mas também casos de reações adversas cutâneas graves<sup>10</sup>, necessitando de uma maior atenção.

Em pacientes idosos que normalmente são portadores de outras comorbidades como hipertensão, diabetes, Alzheimer e Parkinson, o uso de antiepiléticos associados à polifarmácia precisa ser bem acompanhado, visto que o uso simultâneo pode gerar doses sub-terapêuticas de alguns medicamentos. Além disso, alguns fatores relacionados à idade – redução dos níveis de proteína plasmática, água corporal total, declínio de funções renais e hepáticas, aumento de gordura corporal – tendem a influenciar as concentrações plasmáticas desses medicamentos<sup>11</sup>.

### **Ter cautela na dispensação se...**

Cuidados especiais em idosos em uso de polifarmácia e que a terapia provoque interações medicamentosas<sup>11</sup>, em indivíduos com doenças psiquiátricas, ou também que façam uso de antiácidos, pacientes com disfunções hepáticas e renais, em mulheres com potencial de engravidar e em usuário que já apresentou alguma reação de hipersensibilidade aos componentes do medicamento<sup>5</sup>.

## **Orientações imprescindíveis durante a dispensação**

- Medicamentos antiepiléticos devem ser armazenados ao abrigo da luz, calor e umidade, e longe do alcance de crianças.
- A dose, frequência e duração definida pelo prescritor devem ser seguidas. A adesão é de extrema importância para o tratamento<sup>12</sup>.
- As crises epiléticas devem ser relatadas no diário de crises<sup>12</sup>.
- Em caso de esquecimento, tomar a dose esquecida assim que lembrar. Não tomar dose dobrada<sup>5</sup>.
- A ingestão de álcool é contraindicada para pacientes que fazem uso de antiepiléticos<sup>13</sup>.
- Para mulheres em uso de pílulas anticoncepcionais: alguns medicamentos antiepiléticos tendem a reduzir a eficácia das pílulas. Métodos complementares podem ser eficazes para evitar gravidez<sup>5</sup>.
- Esses medicamentos podem causar sonolência, tontura, desequilíbrio, turvação visual, dentre outros efeitos<sup>2</sup>. Não dirigir ou operar máquinas sob uso de antiepiléticos.
- Não interromper uso abruptamente<sup>12</sup>.

### **Procurar um serviço de saúde se...**

Medicamentos antiepilépticos geram muitos efeitos adversos. Alguns principais efeitos estão distribuídos no Quadro 13.1. Existem efeitos adversos comuns, que normalmente são dose dependentes e se apresentam de forma leve e temporária. No entanto, se eles se agravarem, ou não desaparecerem, o paciente deve retornar ao médico<sup>5</sup>. Existem também efeitos adversos raros, porém mais sérios como Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (TEN)<sup>14</sup>, portanto precisam de acompanhamento médico.

Quadro 13.1 - Principais efeitos adversos comuns e raros de medicamentos antiepilépticos<sup>2, 14</sup>

<b>Medicamentos</b>	<b>Efeitos adversos comuns<sup>2</sup></b>	<b>Efeitos adversos raros<sup>14</sup></b>
Brivaracetam, Levetiracetam	Náusea, vômito, constipação, fadiga.	Reação de hipersensibilidade incluindo broncoespasmo, angioedema, psicose.
Benzodiazepínicos: clonazepam, clobazam, lorazepam, etc.	Náusea, vômito, constipação, sonolência	Problemas respiratórios, STJ/TEN
Canabidiol	Anemia, perda de apetite, <i>rash</i> , fadiga, sedação, letargia, distúrbios de sono	Reações de hipersensibilidade incluindo eritema, angioedema e prurido; ideias suicidas
Carbamazepina	Náusea, vômito, diarreia, letargia, tontura, hiponatremia	Agranulocitose, falência hepática, <i>rash</i> , pancreatite, SJS/TEN
Etossuximida	Desconforto gastrointestinal, desequilíbrio, soluços, sonolência	Agranulocitose, falência hepática, <i>rash</i> , anemia aplástica SJS/TEN
Fenobarbital	Hiperatividade, cefaleia, desequilíbrio, náuseas	Contrações do tecido conjuntivo, agranulocitose, falência hepática, STS/TEN

Fenitoína	Nistagmo, tontura, cefaleia, sedação, letargia, fadiga, comprometimento cognitivo	Anemia aplástica, falência hepática, adenopatia, ataxia, pseudolinfoma, SJS/TEN
Felbamato	Anorexia, náuseas, insônia, cefaleia	Anemia aplástica, falência hepática
Gabapentina	Tontura, ataxia, sonolência, fadiga	Depressão respiratória, hipersensibilidade
Lacosamida	Tontura, cefaleia, náuseas, vômitos	Prolongamento de intervalo PR, neutropenia, bloqueio atrioventricular
Lamotrigina	Diplopia, tontura, cefaleia	Meningite asséptica, STS/TEN
Oxcarbazepina	Sedação, tontura, ataxia, náuseas	Pancitopenia, agranulocitose, leucopenia, SJS/TEN
Pregabalina	Tontura, boca seca, sonolência, visão embaçada	Angioedema, rabdomiólise, reações de hipersensibilidade
Primidona	Alterações no comportamento, cefaleia, sedação, desequilíbrio	Sedação, ataxia, agranulocitose, <i>rash</i> , falência hepática, STJ/TEN
Rufinamida	Tontura, náuseas, vômitos, sonolência	Redução do intervalo QT, <i>rash</i> , SJS/TEN

Tiagabina	Tontura, fadiga, tremor, fraqueza, visão embaçada,	Status epilépticos não convulsivos, SJS/TEN
Topiramato	Dificuldade de concentração, problemas na fala e linguagem, tontura, cefaleia	Cálculos renais
Ácido valpróico	Desconforto gastrointestinal, sedação, tremor, trombocitopenia	Agranulocitose, síndrome de ovário policístico, <i>rash</i> , falência hepática, SJS/TEN
Vigabatrina	Ganho de peso, fadiga, tremor, sonolência	Depressão, perda da visão
Zonisamida	Sedação, tontura, náuseas, alteração no comportamento cognitivo	Nefrolitíase, agranulocitose, anemia aplástica, SJS/TEN, febre em crianças.

Legenda: STS, Síndrome de Stevens-Johnson; TEN, Necrólise Epidérmica Tóxica

### Medicamentos alternativos

Em mulheres grávidas, o uso de levetiracetam e lamotrigina estão relacionados a menores danos fetais<sup>9</sup>.

Em idosos, foi demonstrado que alguns fármacos mais novos (levetiracetam, lamotrigina) fornecem proteção contra crises e relativamente menos interações e efeitos adversos<sup>11</sup>.

## REFERÊNCIAS

- 1 Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., Flower, R.J., Henderson, G. Farmacologia. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- 2 Wells, B. G. et al. Manual de farmacoterapia. 9. ed. Porto Alegre: AMGH, 2016.
- 3 Abou-Khalil, B. W. (2019). Update on Antiepileptic Drugs 2019. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 25(2), 508–536.
- 4 Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet*. 2019;393(10172):689-701. doi:10.1016/S0140-6736(18)32596-0
- 5 Ministério da Saúde (Brasil). Portaria nº 17, de 21 de junho de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. Diário Oficial da União 27 jun 2018; Seção 1
- 6 Mockenhaupt, M. Messenheimer, J., Tennis, P., & Schlingmann, J. (2005). Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology*, 64(7), 1134-1138.
- 7 Frey, N., Bodmer, M., Bircher, A., Rüegg, S., Jick, S. S., Meier, C. R., & Spoendlin, J. (2017). The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 58(12), 2178–2185. doi:10.1111/epi.13925
- 8 Spiegel R, Merius H. Principles of Epilepsy Management for Women in Their Reproductive Years. *Front Neurol*.

2020;11:322. Published 2020 Apr 28.  
doi:10.3389/fneur.2020.00322

- 9 UpToDate [Internet] Risks associated with epilepsy during pregnancy and postpartum period. [citado 2020 Jun 30]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/risks-associated-with-epilepsy-during-pregnancy-and-postpartum-period?csi=cd194ebf-1d1b-40db-9852-1c7f584e0666&source=contentShare>
- 10 Atanasković-Marković M, Janković J, Tmušić V, et al. Hypersensitivity reactions to antiepileptic drugs in children. *PediatrAllergyImmunol.* 2019;30(5):547-552.  
doi:10.1111/pai.13055
- 11 Kaur, U., Chauhan, I., Gambhir, I. S., & Chakrabarti, S. S. (2019). Antiepileptic drug therapy in the elderly: a clinical pharmacological review. *Acta Neurologica Belgica.*  
doi:10.1007/s13760-019-01132-4
- 12 Ministério da Saúde (Brasil), 2018. Avaliação e conduta da epilepsia na atenção básica e na urgência e emergência [recurso eletrônico]. Disponível em [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avavaliac\\_condu-ta\\_epilepsia\\_atencao\\_basica.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avavaliac_condu-ta_epilepsia_atencao_basica.pdf)
- 13 Drugs.com [Internet]. [Citado em 2020 Jun 30]. Disponível em: <https://drugs.com/drug-class/anticonvulsivants.html>
- 14 UpToDate [Internet]. Rare but serious side effects of antiseizure drugs. [citado 2020 Jun 30]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/antiseizure-drugs-mechanism-of-action-pharmacology-and-adverse->

effects?csi=f1d366f4-b8cb-41ab-ab01-94abd965c923&source=contentShare

# ANTIRRETROVIRAIS

*Lucas Santos Chagas  
Mateus Porto A. de Araújo  
Paulo Henrique Santos Andrade*

**Subclasses:** inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo (ITRN), análogo de nucleotídeo (ITRNt), inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (ITRNN), inibidores de protease (IP), inibidores da integrase (INI), antagonista de CCR5, inibidores de fusão (IF)<sup>1,4</sup>.

**Indicação principal:** os antirretrovirais são medicamentos utilizados para o tratamento do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Quando efetiva e segura, a terapia pode garantir uma melhor qualidade de vida, através da redução da carga viral <sup>1,2</sup>.

**Como agem:** atuam inibindo ou antagonizando as etapas de produção do DNA viral <sup>1,2</sup>.

## Por que é perigoso?

Embora atuem positivamente na redução da carga viral do HIV, os antirretrovirais (ARV) podem causar reações adversas graves, que podem requerer internamento hospitalar, prolongar a

internação ou levar ao óbito. Essas reações adversas (Quadro 14.1) variam de acordo com o fármaco utilizado e não necessariamente representam uma reação exclusiva à classe terapêutica<sup>1,3</sup>. No Quadro 14.1 pode ser observado algumas das principais reações adversas de relevância clínica na terapia antirretroviral.

Ademais, outro problema cuja contribuição torna tais medicamentos de alto risco é a falta de adesão terapêutica devido a alguns fatores como: i) complexidade do tratamento, envolvendo a quantidade e tamanho dos comprimidos diários; ii) questões sociais como o medo do estigma de pessoas do convívio do paciente; iii) culturais referindo ao nível de cognição além da dificuldade em seguir as instruções passadas; iv) psicológicas e econômicas; v) falta ou insuficiência de suporte por parte da equipe de cuidados com o paciente e outros<sup>3,4</sup>.

A falta ou baixa adesão, pode agravar o estado clínico do paciente com a piora dos sintomas. Porém, a maior parte desses problemas podem ser evitados com a atuação da equipe multiprofissional, através da promoção do autocuidado, educação em saúde, acompanhamento farmacoterapêutico<sup>3,4</sup>.

Ao administrar os ARV é primordial saber quais outros medicamentos o paciente toma com o intuito de evitar interações

com outros fármacos e, em casos positivos, falar com a equipe para realizar uma avaliação da farmacoterapia <sup>3,4</sup>.

Quadro 14.1 - Reações adversas de relevância clínica na terapia antirretroviral (ARV) <sup>1,3</sup>.

ARV	Classe	RAM de relevância clínica
AZT	ITRN	Anemia e neutropenia grave, acidose láctica ou hepatomegalia grave com esteatose, lipodistrofia, miopatia
TDF	ITRN	Doença renal crônica e síndrome de Fanconi, redução da densidade mineral óssea, acidose láctica ou acidose láctica, hepatomegalia grave com esteatose
3TC	ITRN	Esteatose hepática, acidose láctica
EFV	ITRN N	Insônia, pesadelos vívidos, vertigem, depressão, hepatotoxicidade, síndrome de Stevens- Johnson, convulsões, ginecomastia
ATV/ r	IP	Hiperrubulinemia indireta (icterícia clínica), alterações eletrocardiográficas (prolongamento do intervalo QRS e PR), nefrolitíase
RAL	INI	Rabdomiólise, miopatia, mialgia, insuficiência hepática, hepatite, rash cutâneo grave
DTG	INI	Hepatotoxicidade, reações de hipersensibilidade, insônia, cefaleia, náusea e vômito

AZT: Zidovudina, TDF: Tenofovir, EFV: Efavirenz, ATV/r: Atazanavir/ritonavir, RAL: Raltegravir, DTG: Dolutegravir, 3TC: Lamivudina

### **Ter cautela na dispensação se...**

A dispensação de ARV deve ser realizada sob um olhar cuidadoso de sinais e sintomas que o paciente possa apresentar em qualquer momento da terapia. Em caso de histórico de hipersensibilidade a alguns ARV, por exemplo, a prescrição deverá ser reavaliada.

Outra questão relevante, diz respeito à coadministração dos antirretrovirais e medicamentos de uso contínuo e, conseqüentemente, aos riscos de eventos adversos decorrentes de interações medicamentosas, em especial com contraceptivos hormonais; medicamentos antituberculose, em destaque a rifampicina; estatinas; inibidores da bomba de próton; antiácidos; anticonvulsivantes e antidepressivos; medicamentos para a hepatite C; antimaláricos<sup>3</sup>.

Por isto, questionar sobre os medicamentos em uso, história clínica, histórico de reações adversas a medicamento e rastrear novos eventos adversos aos ARV deve ser uma conduta constante durante a dispensação destes medicamentos.

Sobre estas questões, deve-se ter conhecimento de que a substituição da terapia ARV se faz necessária em determinadas condições, a saber, efeitos adversos agudos/subagudos; prevenção de toxicidade em longo prazo, falha virológica à TARV;

comorbidades associadas, prevenção de interações medicamentosas graves, planejamento de gravidez e deve seguir o princípio de manutenção da supressão viral sem comprometimento de futuras opções de tratamento <sup>3</sup>. Estas alterações podem ser melhor elucidadas com a leitura do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em adultos e também em crianças e adolescentes <sup>5</sup>.

### **Orientações imprescindíveis durante a dispensação**

É imprescindível que profissionais de saúde busquem um vínculo com pacientes em uso de ARV desde o diagnóstico, aconselhando-os a procurarem apoio familiar para que se sintam mais tranquilos com essa condição <sup>3,4</sup>.

Instruir quanto a administração correta dos medicamentos e a manutenção da terapia ARV (TARV) adequada, é fundamental. A garantia destas condições evitará o surgimento de cepas resistentes e poderá diminuir a carga viral no hospedeiro, melhorando a qualidade de vida do paciente <sup>3,4</sup>.

Torna-se importante aderir à terapia, pois a falta da mesma pode acarretar perda nas oportunidades de um tratamento

adequado e evita de contrair outras infecções, além problemas psicológicos como depressão<sup>6</sup>.

A adesão à Terapia Antirretroviral (TARV) é essencial na promoção da qualidade de vida do paciente. De modo que um dos principais riscos relacionados ao uso dessa classe de medicamentos é a não adesão ao tratamento e suas consequências<sup>7</sup>.

Nesta condição, o paciente adquire uma qualidade de vida semelhante àqueles que são soronegativos e evita a contaminação de terceiros<sup>3, 4</sup>. Como garantia, o uso de preservativos é necessário até que a carga viral seja a mais favorável possível.

Em adição, o paciente deve ser orientado sobre a realização do tratamento depois da genotipagem a fim de saber qual TARV é a mais adequada a ele<sup>3</sup>.

O alerta para interações medicamentosas, inclusive com o álcool, sedativos e anfetaminas deve ser realizada com o paciente, de modo a esclarecer sobre os riscos destas combinações<sup>3, 5</sup>. Assim como outras interações relevantes ao paciente, como as já mencionadas no tópico anterior.

Orientações que facilitem a deglutição dos comprimidos podem ser necessárias. Neste caso, pode-se indicar a

administração destes medicamentos juntamente a porções pequenas de alimento, caso o comprimido seja de difícil deglutição ou cause problemas no paladar <sup>4,8</sup>.

Ainda sobre a adesão a TARV é necessário o monitoramento constante da terapia de modo a garantir sua efetividade <sup>2,7,8</sup>.

### **Procurar o serviço de saúde se...**

É muito importante que o paciente esteja ciente dos efeitos adversos mais frequentes, para que possa buscar atendimento médico quando sentir que estes sintomas os incomodam a ponto de suspender ou alterar a posologia da terapia por conta própria <sup>7,8</sup>.

Sobre estes efeitos podemos destacar: erupção cutânea, náusea, diarreia, perda óssea, reações adversas do sistema nervoso central, hipertrigliceridemia, dislipidemia, resistência à insulina.

Do mais, outros eventos adversos graves de grande relevância na determinação do tratamento antirretroviral adequado devem ser monitorados e na iminência de qualquer sintomatologia sugestiva, o atendimento médico é necessário <sup>2,8</sup>. São eles: reação de hipersensibilidade, anemia ou neutropenia

grave, acidose láctica, hepatomegalia grave com esteatose, lipodistrofia, miopatia, hepatotoxicidade, erupção cutânea grave, síndrome de Stevens-Johnson.

## REFERÊNCIAS

- 1 Lenita FFD. *Farmacologia Clínica e Terapêutica*, 5ª edição. 03/2017; [Vol. 1 (quinta edição)].
- 2 Laurence HR. *Manual de Farmacologia e Terapêutica de Goodman & Gilman*. 01/2015; [Vol. 1 (segunda edição)].
- 3 Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos [acesso em 05 jul 2020]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/profissionais-de-saude/hiv/protocolos-clinicos-e-manuais>
- 4 Ministério da Saúde. Manual de Adesão ao Tratamento para pessoas vivendo com HIV e Aids - 2008 [acesso em 05 jul 2020]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/profissionais-de-saude/hiv/protocolos-clinicos-e-manuais>
- 5 Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes [acesso em 05 jul 2020]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/profissionais-de-saude/hiv/protocolos-clinicos-e-manuais>

- 6 Nagata D et al. Characteristics of HIV patients who missed their scheduled appointments. Rev Saúde Pública. 2015;49(95):1-6
- 7 Souza HC, Mota MR, Alves AR, Lima FD, Chaves SN, Dantas RAE et al. Análise da adesão ao tratamento com antirretrovirais em pacientes com HIV/AIDS. Rev. Bras. Enferm. [Internet]. 2019 Oct [cited 2020 July 07]; 72( 5 ): 1295-1303. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-71672019000501295&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672019000501295&lng=en). Epub Sep 16, 2019. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0115>.
- 8 Medscape. Medicamentos HIV interactions/ adverse effects/ dose & uses/ warnings/ pharmacology. [www.medscape.com]. Drugs & nutraceuticals; [acesso em: 05 jul 2020]. Disponível em: <https://search.medscape.com/search/?q=metoclopramide>

# ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINES)

*Camylla Araújo Correia  
Camila Gurgel Dantas de Paula*

**Sublasse:** inibidores não seletivos e inibidores seletivos da COX-2 <sup>1</sup>.

**Indicações principais:** tratamento de dor leve a moderada relacionada, por exemplo, à menstruação, enxaquecas, osteoartrite ou artrite reumatoide, entorses, distensões<sup>2</sup>.

**Como agem:** atuam por meio da inibição enzimática da ciclo-oxigenase (nas isoformas COX-1 e COX-2), responsável pela conversão do ácido araquidônico em diversos mediadores inflamatórios <sup>1</sup>.

## Por que são perigosos?

A origem dos efeitos adversos observados no uso indiscriminado dessa classe de medicamento se baseia principalmente na inibição da produção de prostaglandinas (PG)<sup>3</sup>. As isoformas se apresentam em locais distintos no organismo, com consequentes diferenças nas suas ações. Assim, a depender de qual delas está inibida, os efeitos também terão diferentes

impactos. A enzima constitutiva, COX-1, é expressa na maioria dos tecidos e permite a regulação da homeostase celular basal (função plaquetária, integridade da mucosa gástrica e regulação do fluxo sanguíneo renal). A atividade da isoenzima induzível COX-2 aumenta nos estados inflamatórios e dolorosos<sup>4</sup>. O Quadro 15.1 sintetiza os efeitos que serão apresentados adiante. Iremos separar os principais efeitos adversos por sistemas orgânicos.

Gastrointestinais: o uso prolongado de AINEs pode causar erosões e úlceras gastrointestinais<sup>5</sup>. Apesar de muitos pacientes não apresentarem sintomas, o risco de desenvolver complicações graves, como sangramento e perfuração do estômago, é alto<sup>5</sup>. A população idosa encontra-se mais suscetível a apresentar tais problemas<sup>5</sup>, já que, nessa faixa etária, intensifica-se o uso de AINEs<sup>1</sup>.

Renais: os AINEs, no geral, podem induzir diferentes formas de lesão renal, incluindo a insuficiência renal aguda<sup>4</sup>, e podendo estar associado à piora da hipertensão subjacente<sup>6</sup>. Além disso, um estudo de avaliação prospectiva envolvendo quase 127.000 indivíduos sugeriu que os AINEs não-aspirínicos podem estar associados a um risco maior de câncer de células renais<sup>6</sup>. As PGs renais atuam como vasodilatadores nos rins. No cenário de hipotensão e redução da perfusão renal por vasoconstrição

estimulada pela angiotensina II, noradrenalina, vasopressina ou endotelina, a síntese de PG é aumentada para manter a perfusão renal e minimizar a isquemia<sup>4</sup>.

Cardiovasculares: embora se saiba que o uso da maioria dos AINEs está associado a um risco aumentado de eventos cardiovasculares adversos, incluindo morte, infarto do miocárdio (IM), insuficiência cardíaca (IC) e acidente vascular encefálico (AVE)<sup>4</sup>, a avaliação dos inibidores seletivos de COX-2, em estudos controlados e randomizados, detectou seu maior risco trombótico, principalmente de ataques cardíacos<sup>7</sup>. Provavelmente a inibição COX-2 está associada à redução da prostaglandina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub> ou prostaciclina) pelo endotélio vascular com pouca ou nenhuma inibição da produção de atividade protrombótica de tromboxano A<sub>2</sub> nas plaquetas. A redução relativamente seletiva da atividade da prostaciclina pode predispor à lesão endotelial e vasoconstrição<sup>4</sup>.

Imunológicos: Os AINEs podem causar vários tipos de reações alérgicas, principalmente em pacientes com urticária crônica ou asma. Os sintomas podem variar em gravidade, desde o agravamento da urticária crônica até a anafilaxia total<sup>8</sup>. Os agentes seletivos da COX-2 estão associados a taxas mais altas de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica<sup>4</sup>.

Quadro 15.1 – Resumo de efeitos adversos associados ao uso de AINEs.

Efeitos adversos	Inibidores não seletivos*	Inibidores seletivos de COX-2**
Gastrointestinais	Sim	Não
Renais	Sim	Sim
Cardiovasculares	Não	Sim
Imunológicos	Sim	Sim

\*Aspirina, ácido mefenâmico, cetorolaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, diclofenaco.

\*\*Celecoxibe, etodolaco, meloxicam, nimesulida.

### **Ter cautela na dispensação se . . .**

A dispensação de medicamentos da classe dos AINEs deve ser feita sob análise cuidadosa, já que alguns fatores como a dose, interações medicamentosas e comorbidades podem aumentar o risco de efeitos adversos relacionados aos AINEs, sendo os dois últimos mais comuns em idosos. Portanto, devem ser usados com cautela nessa população e, geralmente, por um período de tempo limitado <sup>6</sup>.

Sendo assim, o profissional farmacêutico deve atentar-se ao aumento do risco de toxicidade gastrointestinal do AINE em casos como: história prévia de evento gastrointestinal (úlceras, hemorragia); infecção por *Helicobacter pylori* não tratada; uso concomitante de glicocorticoides, de agentes antiplaquetários

(como a aspirina e o clopidogrel) e de anticoagulantes (antagonistas da vitamina K, heparina, inibidores diretos da trombina e inibidores diretos do fator Xa); uso de inibidores seletivos da recaptção de serotonina e uso crônico <sup>6</sup>.

Também é necessário ficar ciente quanto aos fatores de risco para lesão renal aguda (LRA) induzida por AINEs, que incluem a doença renal crônica (DRC); a depleção de volume por diurese agressiva, vômito ou diarreia; ou depleção eficaz de volume arterial devido à insuficiência cardíaca, síndrome nefrótica ou cirrose; e hipercalemia grave <sup>4</sup>. Além disso, o uso concomitante de medicamentos como diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e inibidores de calcineurina potencializam o risco de LRA<sup>4</sup>.

Sabe-se, também, que alguns AINEs, como o ibuprofeno e o naproxeno, podem interferir no efeito cardioprotetor da aspirina, relacionado a sua atividade antiplaquetária<sup>7</sup>.

Dessa maneira, é importante a coleta de dados do paciente para uma avaliação adequada da farmacoterapia, utilizando-se de perguntas como:

*“Por quanto tempo vai usar/faz uso deste medicamento?”*

*“Foi prescrito por algum profissional ou a aquisição é por conta própria?”*

*“Qual a idade da pessoa que vai fazer uso?”*

*“Apresenta algum problema gastrointestinal (especificar se úlcera, gastrite), renal ou cardiovascular (foco na Hipertensão Arterial)”*

*“Faz uso de algum medicamento?” Se sim, “qual(is)”?*

### **Orientações imprescindíveis durante a dispensação**

É responsabilidade do profissional de saúde orientar o paciente sobre o uso correto dos medicamentos e alguns efeitos adversos. O período de tempo deve ser reduzido ao mínimo possível (geralmente de 5 a 10 dias)<sup>4</sup>. Deve-se informar às mulheres sobre a contraindicação de alguns AINEs durante a gravidez<sup>9</sup> e também conscientizar os idosos acerca do maior risco de toxicidade ao qual eles estão sujeitos <sup>6</sup>.

Informar ao paciente que a prática de fumar e usar bebidas alcoólicas concomitante ao uso de AINEs pode aumentar o risco de sangramento gastrointestinal potencialmente fatal, ulceração ou perfuração <sup>10</sup>.

Ademais, é essencial sinalizar o paciente quanto ao efeito dos AINEs sobre o quadro de hipertensão. Para que, caso seja hipertenso, evite o uso constante desses medicamentos.

## **Procurar um serviço de saúde se...**

A maioria dos pacientes com intoxicação leve e moderada é assintomática, porém, pode apresentar leve desconforto gastrointestinal, acompanhado de náuseas, vômito e dor abdominal, e algumas vezes, vômito com sangue. Podem também ocorrer tontura, letargia, zumbido, perda de consciência e alucinações. Em caso de superdose massiva, o paciente pode manifestar convulsões, delírio e coma <sup>1</sup>.

Em casos de alergia (reações imunológicas) decorrente do uso de AINEs, o paciente pode manifestar sintomas respiratórios, como falta de ar, obstrução brônquica, congestão nasal, rinorreia e cutâneos, como urticária e angioedema. Há também manifestações mais tardias como erupções maculopapulares e reações de fotossensibilidade <sup>11</sup>.

Além disso, pacientes com LRA induzida por AINEs, geralmente, apresentam evidências de tal complicação, como diminuição do volume urinário ou ganho de peso <sup>8</sup>.

## REFERÊNCIAS

- 1 Fuchs FD, Wannmacher L. Farmacologia clínica e terapêutica. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017.
- 2 Drugs.com [Internet]. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs [acesso em 6 jul 2020]. Disponível em: <https://www.drugs.com/drug-class/nonsteroidal-anti-inflammatory-agents.html>
- 3 Silva MM, Oliveira MC, Couto VF, Moreira TM, Coelho YN, Nunes CP. O uso crônico de anti-inflamatórios não-esteroidais e seus efeitos adversos. Cad da Med - UNIFESO [Internet]. 2019 Apr 5 [cited 2020 Jun 30];2(2). Available from: <http://www.revista.unifeso.edu.br/index.php/cadernosdemedicinaunifeso/article/view/1374>
- 4 UpToDate [Internet]. Overview of COX-2 selective NSAIDs [acesso em 3 de jul 2020]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-cox-2-selective-nsaids>
- 5 Batlouni M. Anti-inflamatórios não esteroides: Efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais. Arquivos Brasileiro de Cardiologia [Internet]. 2010 [acesso em 16 jul 2020];94(4) Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0066-782X2010000400019&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0066-782X2010000400019&lng=en&nrm=iso&tlng=pt)
- 6 UpToDate [Internet]. Nonselective NSAIDs: Overview of adverse effects [acesso em 3 de jul 2020]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/nonselective-nsaids-overview-of-adverse-effects>

- 7 Grosser T, Ricciotti E, FitzGerald GA. The Cardiovascular Pharmacology of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. Trends in Pharmacological Sciences [Internet]. 2017 jun [acesso em 16 jul 2020];38(8) Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5676556/>
- 8 UpToDate [Internet]. Nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID) poisoning [acesso em 3 de jul 2020]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/nonsteroidal-antiinflammatory-drug-nsaid-poisoning>
- 9 Santos L, Torriani MS, Barros E. Medicamentos na prática da farmácia clínica. Porto Alegre: Artmed; 2013.
- 10 Ibuprofen. In: Micromedex [database on the Internet]. Greenwood Village (CO): Truven Health Analytics; 2020 [cited 2020 jul 4]. Available from: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com). Subscription required to view.
- 11 Arruda LK. Classificando reações de hipersensibilidade a anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) na prática clínica: uma tarefa em sete passos. Brazilian Journal of Allergy and Immunology [Internet]. 2014 [acesso em 16 jul 2020];2(3) Disponível em: [http://aaai-asbai.org.br/detalhe\\_artigo.asp?id=690](http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=690)

# ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (AAS)

*Ana Flávia Chaves Uchôa  
Marcos Valério Santos da Silva  
Gabriel Rodrigues Martins de Freitas*

**Classe:** anti-inflamatório não esteroideal/anti-plaquetário.

**Indicações principais:** profilaxia de acidente vascular encefálico, febre, dores, enxaqueca, prevenção de doença cardiovascular aterosclerótica.

Como age: inibe a ciclo-oxigenase, reduzindo a formação de prostaglandinas, dificultando a agregação plaquetária.

## **Por que é perigoso?**

O ácido acetilsalicílico, após ser ingerido, é metabolizado pelo fígado via sistema enzimático microsossomal e convertido em ácido salicílico pela ação das carboxilesterases. Como o AAS é muito metabolizado, ele se torna capaz também de inibir o metabolismo de certos fármacos e produtos químicos co-administrados, como varfarina, cetorolaco, ibuprofeno e meto-trexato 1,2.

O AAS se torna um medicamento potencialmente perigoso não somente quando há interações medicamentosas, mas também em pacientes com outras enfermidades, como problemas de

coagulação, asma, sensibilidade gastrointestinal, disfunção renal e síndrome de Reye<sup>3</sup>.

O AAS interfere na coagulação, inibindo irreversivelmente a agregação plaquetária e prolongando o tempo de sangramento. Por isso, seu uso é contraindicado em pacientes com distúrbios hemorrágicos ativos significativos, como hemofilia, doença de von Willebrand ou telangiectasia. Em pacientes com tais distúrbios, aconselha-se o uso de sais de salicilato, como o salicilato de sódio ou magnésio, pois não demonstram os efeitos adversos citados<sup>3</sup>.

No entanto, é importante ressaltar que todos os salicilatos ainda podem interferir na ação da vitamina K e induzir alterações na síntese hepática dos fatores de coagulação VII, IX e X. Portanto, as terapias com aspirina devem ser administradas com cautela em pacientes com deficiência de vitamina K, hipoprotrombinemia, comprometimento hepático grave ou uso de anticoagulantes<sup>3</sup>.

Além disso, a terapia com aspirina ou qualquer outro AINE deve ser evitada em pacientes com asma que possuam histórico de sensibilidade à substância. Em pacientes sem esse histórico, a terapia deve ser feita com extrema cautela e monitoramento. Os ataques de asma nesses casos são caracterizados por polipose nasal, pansinusite e eosinofilia. O uso da aspirina nesses pacientes tem sido também associado a broncoespasmo grave e reações anafilactoides fatais<sup>3</sup>.

Outro efeito adverso comum do AAS é o sangramento gastrointestinal e danos às mucosas, que podem ocorrer independentemente um do outro e decorrem do efeito local do medicamento na mucosa do intestino. Durante terapias crônicas, esse tipo de sangramento pode vir a produzir anemia por deficiência de ferro, condição que, por apresentar sintomas como cansaço e fraqueza, pode trazer algumas consequências, como apatia (morbidez), diminuição da produtividade e diminuição da capacidade de adquirir conhecimento <sup>3</sup>.

O dano mucoso associado ao uso de salicilatos pode levar ao surgimento de úlceras pépticas com ou sem sangramento e reativação de úlceras latentes. Desse modo, qualquer terapia com aspirina deve ser reconsiderada e administrada com cautela em pacientes com histórico de doença gastrointestinal ou alcoolismo, principalmente se forem idosos <sup>3</sup>.

Se o tratamento crônico com salicilatos for necessário, é recomendado um monitoramento rigoroso da toxicidade, levando em consideração tanto sintomas comuns de anemia, quanto sangue nas fezes ou no vômito, pois seriam sinais de um possível sangramento intestinal, além de confusão mental, febre, acidose láctica e hipoglicemia. Alguns efeitos adversos podem ser minimizados através da administração concomitante de doses altas

de antiácidos ou uso de formulações com revestimento entérico ou de liberação prolongada, por exemplo <sup>3</sup>.

A eliminação do ácido acetilsalicílico e seus metabólitos é realizada quase que inteiramente pelos rins. É necessária extrema cautela ao administrar aspirina ou outros salicilatos em pacientes com insuficiência renal grave. Dosagens reduzidas e um monitoramento clínico podem ajudar a evitar os efeitos adversos, uma vez que o AAS pode causar redução no fluxo sanguíneo renal e na taxa de filtração glomerular<sup>3</sup>.

Ademais, o uso do ácido acetilsalicílico em crianças com doenças semelhantes à influenza (quadros gripais) tem sido associado a um maior risco de síndrome de Reye, uma doença caracterizada por encefalopatia não-inflamatória aguda e insuficiência hepática degenerativa <sup>4</sup>. A maioria das autoridades, incluindo o Comitê de Doenças Infecciosas da Academia Americana de Pediatria, recomenda evitar o uso de salicilatos em geral em jovens com varicela ou influenza e, se possível, optar pelo uso de acetaminofeno ao invés da aspirina <sup>3</sup>.

Outro grupo que merece atenção especial ao se iniciar uma terapia com AINEs é o dos idosos. O critério de Beers é o método mais amplamente utilizado para a detecção de medicamentos potencialmente perigosos para essas pessoas e, no caso do ácido

acetilsalicílico, o medicamento é citado como não indicado para idosos com mais de 70 anos<sup>5,6</sup>.

O AAS, em sua forma oral, principalmente quando a dose administrada for maior que 325mg por dia, poderá aumentar o risco de sangramento gastrointestinal ou úlcera péptica, especialmente para aqueles que tomam corticosteroides orais ou parenterais, anticoagulantes ou agentes antiplaquetários. O uso de um inibidor da bomba de prótons ou misoprostol reduz, mas não elimina o risco<sup>6</sup>.

Úlceras gastrointestinais superiores, sangramento grave ou perfuração causada por AINEs ocorrem em 1% dos pacientes tratados por 3-6 meses e em 2%-4% dos pacientes tratados por 1 ano. Por fim, o medicamento também pode aumentar a pressão sanguínea e induzir lesão renal. É importante ressaltar que os riscos aumentam conforme a dose aumenta<sup>6</sup>.

### **Ter cautela na dispensação se ...**

Por toda a toxicidade mencionada, o AAS é contraindicado e não deve ser dispensado para pacientes com hipersensibilidade ou alergia a aspirina ou AINEs, com urticária induzida por aspirina ou com asma sensível a aspirina, além de casos de infecções virais em crianças, úlceras gastrointestinais, anemia hemolítica da piruvato-cinase (PK) e deficiência de glicose-6-fosfato desidro-genase (G6PD),

hemofilia, diátese hemorrágica, hemorroidas, mães em lactação e trombocitopenia <sup>7</sup>.

O uso de varfarina em conjunto com AAS pode aumentar o risco de sangramento <sup>8</sup>.

Cetorolaco em conjunto com AAS pode aumentar o risco de efeitos colaterais no trato gastrointestinal, como inflamação, sangramento, úlceras e, raramente, perfurações <sup>8</sup>.

O uso frequente ou regular de AINES, como o ibuprofeno, pode reduzir a eficácia do AAS, se estiver sendo tomado para prevenir ataques cardíacos ou acidente vascular encefálico (AVE), uma vez que os medicamentos dessa classe diminuem os efeitos antiplaquetários originais do AAS, prevenindo a acetilação da enzima cicloxigenase pelo mesmo. Essa combinação pode aumentar o risco de desenvolver úlceras gastrointestinais e sangramento <sup>1,7,8</sup>.

A combinação com metotrexato também pode causar náusea, vômito, diarreia, dor de garganta, calafrios, febre, hematomas ou sangramentos incomuns, pele pálida, urina escura, inchaço das extremidades ou falta de ar <sup>8</sup>.

### **Orientações imprescindíveis durante a dispensação**

É importante orientar às gestantes que pode haver danos fetais e, portanto, é importante evitar o uso no terceiro semestre de

gravidez, devido ao possível fechamento prematuro do canal arterial fetal<sup>1</sup>.

Os comprimidos devem ser tomados com um copo de água cheio, não devem ser quebrados ou mastigados e não devem ser ingeridos concomitantemente com álcool. O uso em jejum não é recomendado para evitar problemas gastrintestinais<sup>1</sup>.

Por inibir a agregação plaquetária de forma irreversível, recomenda-se que o paciente se informe com seu médico ou cirurgião-dentista sobre a necessidade de interromper o uso prévio (geralmente uma semana), para evitar sangramento, caso necessite realizar algum procedimento cirúrgico.

### **Procurar um serviço de saúde se...**

O paciente deve procurar atendimento médico imediato se sentir algum sangramento ou hematoma incomum ou se tiver outros sinais e sintomas graves, como tontura, fezes vermelhas ou pretas, tosse ou vômitos com sangue fresco ou seco, dores de cabeça severas ou fraqueza, sangramento nas gengivas ou vaginal, contusões sem razão, incapacidade de urinar, sangue na urina, fadiga, desmaios, respiração rápida ou batimento cardíaco acelerado<sup>8</sup>.

## REFERÊNCIAS

- 1 Aspirin. In: Micromedex [database on the Internet]. Greenwood Village (CO): Truven Health Analytics; 2020 [cited 2020 jun 17]. Available from: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com).
- 2 Miners JO. Drug Interactions Involving Aspirin (Acetylsalicylic Acid) and Salicylic Acid. *Clinical Pharmacokinetics*. 2012 Nov 04;327-344. <https://doi.org/10.2165/00003088-198917050-00003>
- 3 Drugs.com [Internet]. 2020. Acetylsalicylic Acid (aspirin) Disease Interactions; [cited 2020 Jun 18]; Available from: <https://www.drugs.com/disease-interactions/aspirin,acetylsalicylic-acid.html#coagulation>
- 4 Medscape [Internet]. 2018 Apr 02. Reye Syndrome; [cited 2020 Jun 18]; Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/803683-overview>
- 5 Poudel A, Hubbard RE, Nissen L, Mitchell C. Frailty: a key indicator to minimize inappropriate medication in older people. *Q J Med* 2013; 106: 969-975.
- 6 American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2019 Jan 29.
- 7 Medscape [Internet]. [2020]. Aspirin dosing, indications, interactions, adverse effects and more; [cited 2020 Jun 18]; Available from: <https://reference.medscape.com/drug/bayer-ecotrin-aspirin-343279#5>

- 8 Drugs.com [Internet]. 2020. Acetylsalicylic Acid (aspirin) Drug Interactions; [cited 2020 Jun 18]; Available from: <https://www.drugs.com/drug-interactions/aspirin,acetylsalicylic-acid-index.html?filter=3>
- 9 Drugs.com [Internet]. 2020 Feb 24. Aspirin dosage; [cited 2020 Jun 19]; Available from: <https://www.drugs.com/dosage/aspirin.html>

# GLICOCORTICOIDES

*Larissa Figueiredo Pacheco  
Márcia dos Angeles Luna Leite*

**Classe:** hormônios esteroides que exercem efeitos importantes no metabolismo intermediário e na função imune <sup>1,2</sup>.

**Indicações principais:** tratamento de diversas condições e sintomas relacionados à inflamação, condições autoimunes e alergias <sup>1</sup>.

**Como agem:** atuam por meio da síntese de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina 6 (IL-6) e IL-2, fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e prostaglandinas é reduzida e também ocorre a diminuição da resposta imune <sup>1,3</sup>.

## Por que são perigosos?

Os glicocorticoides estão entre os medicamentos mais utilizados no mundo, sendo empregados principalmente na farmacoterapia de diversas doenças inflamatória e imunológicas, como asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, artrite reumatoide e dermatites <sup>1</sup>.

O uso de glicocorticoides é considerado seguro quando administrados nas doses recomendadas por um curto período de

tempo. Terapias de curta duração com menos de uma semana ou doses únicas, mesmo que sejam grandes, apresentam poucos efeitos prejudiciais. Contudo, o uso prolongado destes medicamentos tem sido associado a vários efeitos colaterais graves <sup>4</sup>.

Os efeitos colaterais associados ao uso de glicocorticoides compreendem: agitação e irritabilidade, visão embaçada, dificuldade de concentração, tontura, crescimento de pelos faciais em mulheres, batimento cardíaco rápido ou irregular, retenção de fluidos, dor de cabeça, aumento da pressão arterial, aumento dos níveis sanguíneos de glicose, colesterol ou triglicerídeos, perda de potássio, osteoporose devido à supressão da capacidade do organismo de absorver cálcio, falta de ar, ganho de peso, catarata ou glaucoma, arritmia cardíaca ou taquicardia, aumento de riscos de úlceras ou gastrites, insônia e reativação de tuberculose latente <sup>4</sup>.

A exposição a altos níveis de doses diárias e cumulativas de glicocorticoides sistêmicos foram associados ao risco elevado de fraturas e declínio na densidade mineral óssea <sup>5,6</sup>. Foi demonstrado que o nível de danos deste tipo de farmacoterapia é dependente da posologia, da idade, da duração e de fatores de risco do paciente como diabetes e hipertensão <sup>7</sup>.

A síndrome de Cushing é identificada como sendo uma alteração da produção endógena de cortisol ou pode ser causada pelo uso excessivo exógeno de glicocorticoides levando o paciente a desenvolver manifestações clínicas como: face de lua cheia, osteoporose, má distribuição de gordura com acúmulo no abdômen, giba de búfalo, entre outros<sup>8</sup>.

### **Ter cautela na dispensação se...**

O paciente relatar histórico de alergia ao medicamento ou a outros glicocorticoides <sup>2</sup>.

O paciente apresentar histórico de: infecções atuais/passadas (como tuberculose e herpes), problemas cardíacos, pressão alta, problemas de tireoide, doença renal, doença hepática, problemas estomacais/intestinais, perda óssea, distúrbios mentais/de humor, doenças oculares, diabetes, desequilíbrio mineral, convulsões, coágulos sanguíneos, problemas de sangramento <sup>2</sup>.

Recomenda-se atenção a interações medicamentosas que podem ocorrer com o uso de glicocorticoides como prednisona, dexametasona, prednisolona, hidrocortisona e budesonida, tal como apresenta-se no Quadro 17.1.

Quadro 17.1 – Principais interações medicamentosas de glicocorticoides<sup>7</sup>.

<b>Redução da exposição ao glicocorticoide e da eficácia</b>		
<b>Classes de medicamento</b>	<b>Exemplos</b>	<b>Efeitos</b>
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, fosfenitoína, fenobarbital, fenitoína, primidona	O efeito máximo ocorre aproximadamente 2 semanas após o início de um indutor de CYP e pode persistir por mais 2 semanas após a descontinuação de um indutor de CYP.
Antimicrobianos	Efavirenz, etravirina, rifampicina, rifabutina, rifapentina	
<b>Aumento da exposição ao glicocorticoide e da toxicidade</b>		
Antimicrobianos	Claritromicina	Efeitos glicocorticoides aumentados devido à diminuição da depuração.
Antifúngicos	Itraconazol, cetoconazol	
Antivirais (HIV e HCV)	Atazanavir, boceprevir, indinavir	
Estrogênios	Contraceptivos orais contendo estrogênio, conjugados e esterificados	Os estrógenos podem aumentar significativamente a exposição e os efeitos dos glicocorticoide.
Imunossupressores	Ciclosporina, tacrolimus, everolimus	Maior exposição à metilprednisolona, prednisona e prednisolona.

<b>Efeitos múltiplos ou toxicidades aditivas</b>		
Anticoagulante oral	Varfarina	Podem aumentar o efeito anticoagulante da varfarina.
Diuréticos	Furosemida, hidroclorotiazida	podem potencializar o efeito de perda de potássio.
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacina, gemifloxacina, levofloxacina, moxifloxacina	Aumento do risco de tendinopatia.
Hipoglicêmiantes	Acarbose, glipizida, gliburida, insulinas, metformina	Desregulação da glicose.
AINEs	Ibuprofeno, indometacina, cetorolaco, cetoprofeno, naproxeno	Aumento do risco de úlcera péptica.

### **Orientações imprescindíveis durante a dispensação**

O uso destes medicamentos por um longo tempo pode dificultar a resposta do organismo ao estresse físico e por isso, antes de fazer uma cirurgia ou tratamento de emergência, o paciente deverá informar ao médico se fez uso de glicocorticoides nos últimos 12 meses<sup>2</sup>.

Deve-se evitar a interrupção abrupta da corticoterapia prolongada ou em altas doses, pois pode levar a causa de três problemas: insuficiência adrenal secundária (supressão do eixo HHA), síndrome de retirada e reativação da doença de base para a qual eles foram introduzidos. A retirada do medicamento deve ser cuidadosa para evitar efeitos adversos como irritabilidade, náusea, dores nas articulações, tontura e pressão arterial baixa. Para tanto, deve-se retirar lentamente, diminuindo a dosagem em 5 mg/semana até chegar a zero, para permitir que o córtex adrenal retome sua capacidade total de funcionamento <sup>4,9,10,1, 12</sup>.

Pacientes diabéticos devem ser orientados a verificar a glicemia regularmente e comunicar ao médico e farmacêutico se houver elevação deste parâmetro durante o tratamento com glicocorticoides<sup>13</sup>.

Estes medicamentos podem desacelerar o crescimento de uma criança, se usado por muito tempo<sup>2</sup>. O uso contínuo em crianças deve ser acompanhado.

Os adultos mais velhos podem ser mais sensíveis aos efeitos colaterais destes medicamentos, especialmente perda ou dor óssea, sangramento estomacal ou intestinal e alterações mentais ou de humor (como confusão)<sup>2</sup>.

Durante a gravidez, glicocorticoides devem ser usados somente quando for claramente necessário e com acompanhamento médico. Bebês nascidos de mães que usam este medicamento por um longo tempo podem ter problemas hormonais. Deverá ser informado ao se for detectado sintomas como náusea/vômito persistente, diarreia grave ou fraqueza no recém-nascido. Este medicamento passa para o leite materno, mas é improvável que prejudique um lactente. O médico deve ser consultado antes da amamentação <sup>2</sup>.

### **Procurar um serviço de saúde se...**

Os principais sinais e sintomas que devem ser monitorados são: hipersensibilidade e os relacionados aos efeitos adversos<sup>7,14</sup>.

O médico deverá ser imediatamente informado se o paciente tiver sintomas de hiperglicemia como aumento da sede ou micção, cansaço incomum, inchaço nos tornozelos ou pés, ganho de peso incomum, problemas de visão, sangramento, rosto inchado, crescimento incomum do cabelo, alterações mentais ou de humor (como depressão, alterações de humor, agitação), fraqueza ou dor muscular, afinamento da pele, cicatrização lenta de feridas, dor óssea, sintomas de sangramento estomacal ou

intestinal (como dores de estômago ou abdominais, fezes escuras ou pretas, vômito semelhante a borra de café) <sup>13</sup>.

O paciente deverá buscar atendimento médico imediato se apresentar dor no peito, convulsões, sintomas de reação alérgica grave como erupção cutânea, coceira, inchaço (especialmente na face, língua ou garganta), tonturas graves ou dificuldade em respirar <sup>13</sup>.

## **REFERÊNCIAS:**

- 1 Bosscher DK, Guy H, Dirk. Targeting Inflammation Using Selective Glucocorticoid Receptor Modulators. [Internet]. 2020 Jun 12 [cited 2019 Jun 16]; DOI: 10.1016 / j.coph.2010.04.007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20493772/>.
- 2 Medscape [Internet]. Prednisone. [Acesso em: 16 jul. 2020]. Disponível em: <https://reference.medscape.com/drug/prednisone-intensol-342747#91>
- 3 Song IH, Gold R, Straub RH. New Glucocorticoids on the horizon: repress, don't active! J Rheumatol 2005;32(6):1199-207.
- 4 Drug.com [Internet]. Glucocorticoids. [Acesso em: 16 jun. 2020]. Disponível em: <https://www.drugs.com/drug-class/glucocorticoids.html>

- 5 Amiche MA, Albaum JM, Tadrous M, et al. Fracture risk in oral glucocorticoid users: a Bayesian meta-regression leveraging control arms of osteoporosis clinical trials. *Osteoporos Int*. 2016;27(5):1709-1718. doi:10.1007/s00198-015-3455-9
- 6 Balasubramanian, A., Wade, S.W., Adler, R.A. *et al*. Glucocorticoid exposure and fracture risk in patients with new-onset rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int* 27, 3239–3249 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3646-z>
- 7 Saag KG, Furst DE. Examples of some drug interactions with systemic glucocorticoids. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acesso em: 30 jun 2020.)
- 8 Magalhães MS, Silva FV. Glicocorticoides e o Desenvolvimento da Osteoporose em Pacientes com Síndrome de Cushing: Uma Revisão. *Interfaces Científicas - Saúde e Ambiente Aracaju*, v.1, n. 1, 2012.
- 9 Hochberg Z, Pacak K, Chrousos GP. Endocrine withdrawal syndromes. *Endocr Rev*. 2003;24(4):523-538.doi:10.1210/er.2001-0014
- 10 Diederich S, Eigendorff E, Burkhardt P, et al. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2: an important pharmacokinetic determinant for the activity of synthetic mineralo- and glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(12):5695-5701. doi:10.1210/jc.2002-020970
- 11 Souza PMd. *Farmacologia clínica: textos informativos*. Brasília: Universidade de Brasília; 2017.

- 12 Alves C, Robazzi TCV, Mendonça M. Retirada da corticoterapia: recomendações para a prática clínica. J. Pediatr. (Rio J.) [Internet]. 2008 junho [citado 2020 em 27 de julho]; 84 (3): 192-202. Disponível em:  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0021-75572008000300003&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572008000300003&lng=en).  
<http://dx.doi.org/10.2223/JPED.1773>.
- 13 Medscape [Internet]. Patient Handout - Hydrocortisone. [Acesso em 20 jul. 2020] Disponível em:  
<https://reference.medscape.com/drug/a-hydrocort-solu-cortef-hydrocortisone-342744#91>
- 14 Rima R, MD. Hypersensitivity reactions to systemic glucocorticoids. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acesso em 16 jul 2020)

# OPIOIDES

*Thamires Lucena da Silva  
Carlos Eduardo Da Silva Carvalho  
Anderson Fellyp Avelino Diniz*

**Classe:** opioides, grupo de fármacos que atuam nos receptores opioides neuronais, promovendo analgesia central <sup>1</sup>.

**Indicação principal:** utilizados na terapia de controle das dores crônicas e agudas de alta intensidade<sup>1</sup>.

**Como agem:** ação sobre os receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$ , tanto nos neurônios pré-sinápticos quanto nos neurônios pós-sinápticos <sup>1</sup>.

## Porque são perigosos?

A eficácia e a segurança do uso dos opioides para o tratamento da dor crônica têm sido questionadas nos últimos anos, uma vez que, diversos exemplos de adição (dependência física acompanhada de uso abusivo da substância) e morte estão sendo relatados por seu uso indevido <sup>2</sup>. Além disso, os opioides estão relacionados a uma ampla variedade de efeitos adversos, que variam de intensidade, tais como constipação e depressão

respiratória, que envolvem principalmente os sistemas cardiovascular, respiratório e gastrointestinal<sup>1</sup>.

Em 2017 os Estados Unidos registraram mais de 54.000 mortes pelo uso de opioides<sup>3</sup>. No mesmo ano o Canadá registrou os opioides como responsável por 53% das hospitalizações<sup>4</sup>.

Estima-se que aproximadamente 40 a 95% dos pacientes tratados com opioides têm constipação e alterações da função intestinal<sup>5</sup>. A constipação é o efeito gastrointestinal mais comum e debilitante induzida pelos opioides e se dá, principalmente pela ativação dos receptores  $\mu$  entéricos, resultando no aumento das contrações tônicas no intestino grosso e delgado, aumentando a absorção de líquidos no cólon e dessecação das fezes<sup>4</sup>.

Estudos realizados por Fine e colaboradores (2019), observaram que pacientes que fazem o uso de opioides e desenvolvem constipação, são duas vezes mais propensos a serem hospitalizados, quando comparados aqueles que não desenvolvem constipação, pelo uso de opioides durante um período de 12 meses<sup>6</sup>.

Adicionalmente, a depressão respiratória é um outro importante evento adverso que se dá pelo uso de medicamentos opioides, sendo considerada a causa principal de morbidade secundária pelo uso de opioides e ocorre principalmente pela

inibição direta dos neurônios geradores do ritmo respiratório no complexo de Botzinger localizados no tronco cerebral <sup>1,2,7</sup>.

Alguns fatores podem exacerbar os sintomas da depressão respiratória, tais como: uso concomitante de outros agentes depressores do sistema nervoso central (analgésicos gerais, tranquilizantes, álcool ou hipnóticos sedativos), idade do paciente, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), entre outros <sup>2</sup>.

Além desses eventos adversos os opioides apresentam potencial em desenvolver dependência, adição e tolerância, pois a exposição repetida a essas substâncias pode desenvolver um processo de habituação, cerebral e comportamental, aos efeitos da droga <sup>8</sup>, onde as diferenças entre cada um desses efeitos estão expostas no Quadro 18.1. Outro efeito que pode ser causado pelos opioides é o efeito euforizante caracterizado pelo desenvolvimento de uma tolerância rápida a essas substâncias <sup>2</sup>.

Quadro 18.1 – Diferenças conceituais entre adição, dependência e tolerância

<b>Definição</b>	
Adição	Uso compulsivo de uma substância <sup>2</sup>
Dependência	Doença neurobiológica crônica produzida por repetidas exposições e caracterizada pela perda do controle sobre o uso do fármaco <sup>7</sup>
Tolerância	Redução da eficácia aparente do agonista opioide <sup>8</sup>

## **Ter cautela na dispensação se...**

Existem algumas condições que aumentam o risco associado ao uso dos opioides e que podem alterar a resposta à farmacoterapia <sup>1</sup>:

- Hipersensibilidade aos componentes da fórmula;
- Asma grave;
- Depressão respiratória;
- Uso concomitante de fármacos inibidores da monoamina oxidase (MAO).

## **Orientações imprescindíveis durante a dispensação**

Existem algumas orientações importantes que o profissional farmacêutico poderá repassar e informar ao dispensar este medicamento:

- Reforçar necessidade de ingestão de líquido, para evitar prisão de ventre ou constipação intestinal, que nos idosos é algo comum <sup>9</sup>.
- Evitar uso de fármacos efeito de sedação, por exemplo, hipnóticos, ansiolíticos, medicamentos para alívio sintomático de gripe e resfriados, antialérgicos, pelo risco de tontura, sonolência, pois acarretar uma depressão respiratória <sup>9</sup>.

- Orientar o paciente ou acompanhante responsável pelo paciente sobre o risco de quedas, que podem gerar fraturas<sup>9</sup>.
- Prevenir o paciente, forma que ele não interrompa abruptamente o uso deste medicamento, é necessária a diminuição gradual da dose, assim o organismo pode se adaptar, não causando uma crise de abstinência como poderia ocorrer em uma interrupção do tratamento rapidamente<sup>9</sup>.
- Evitar uso de bebidas alcoólicas durante a utilização do medicamento<sup>9</sup>.
- Evitar realizar atividades que exigem atenção e coordenação motora, como operar máquinas e dirigir<sup>9</sup>.
- Alertar para a possibilidade de desenvolvimento de dependência<sup>9</sup>.
- Informar o paciente a importância do uso em excesso do medicamento, devido a sérios efeitos adversos e potencialidade para levar ao óbito<sup>9</sup>.

## **Procurar um serviço de saúde se...**

O paciente precisa ser orientado em relação a sintomas que podem contribuir para piora do seu quadro clínico, portanto, em situações de efeitos adversos aos opioides, é importante visualizar primeiramente o contexto em que o paciente relata e observar se há alteração do ritmo da frequência cardíaca, que em alguns casos podem levar a arritmias <sup>10</sup>.

No caso de pacientes idosos, é importante ficar atento em relação às condições abdominais agudas <sup>11</sup>, iniciar com a dose baixa (de até 50% da dose inicial sugerida para adultos)<sup>15</sup> e monitorar a função renal<sup>15</sup>. É importante verificar se o paciente toma os medicamentos na dose e posologia correta, visto que o excesso dos opioides podem gerar efeitos tóxicos. Em caso de intoxicação acidental, que pode decorrer de uma baixa tolerância à substância, principalmente quando associada a outras drogas depressoras do sistema nervoso central, ocorre diminuição da frequência e da profundidade da respiração<sup>13</sup>. Entre outras complicações pode ocorrer edema pulmonar, geralmente desenvolvido após a superdosagem de opioides e morte<sup>12,13, 14</sup>.

A diminuição abrupta da dosagem de opioides pode acarretar dependência química, sendo assim, o indivíduo pode apresentar sintomas relacionados à síndrome de abstinência

(ansiedade, insônia, espasmos musculares, tensão e taquicardia)<sup>14</sup>. É importante observar se há dificuldade respiratória durante o uso do medicamento, atentando-se ao risco de resultar em depressão respiratória<sup>13</sup>.

## REFERÊNCIAS

- 1 Golan DE. Princípios de Farmacologia. A Base Fisiopatológica da Farmacologia. 3ª edição. São Paulo: Editora Guanabara Koogan; 2014.
- 2 Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman - 12.ed. [Internet]. McGraw Hill Brasil; 2012. Available from: <https://books.google.com.br/books?id=qsx4cIAwwtcc>
- 3 Korownyk C, Perry D, Ton J, Kolber MR, Garrison S, Thomas B, et al. Managing opioid use disorder in primary care: PEER simplified guideline. Can Fam Physician. 2019;65(5):321–30.
- 4 Crockett SD, Greer KB, Heidelbaugh JJ, Falck-Ytter Y, Hanson BJ, Sultan S. American Gastroenterological Association Institute guideline on the medical management of opioid-induced constipation. Gastroenterology. 2019;156(1):218–26.
- 5 Abramowitz L, Béziaud N, Labreze L, Giardina V, Caussé C, Chuberre B, et al. Prevalence and impact of constipation and bowel dysfunction induced by strong opioids: a cross-sectional survey of 520 patients with cancer pain: DYONISOS study. J Med Econ. 2013;16(12):1423–33.

- 6 Fine PG, Chen Y-W, Wittbrodt E, Datto C. Impact of opioid-induced constipation on healthcare resource utilization and costs for cancer pain patients receiving continuous opioid therapy. *Support Care Cancer*. 2019;27(2):687–96.
- 7 Rema JM. Opioides no tratamento da dispneia: uma revisão sistemática da literatura. 2014. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.
- 8 Pulchinelli Jr A, Lermnen Jr N, Marques A, Ribeiro M, Laranjeira RR, Andrada NC. Abuso e Dependência dos Opioides e Opiáceos.
- 9 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.
- 10 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
- 11 Fernández M, Valbuena C, Natal C. Riesgo de caídas asociado al consumo de medicamentos en la población anciana. *J Healthc Qual Res*. 2018;33(2):105–8. (9)
- 12 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.

- 13 O'Malley GF, O'Malley R. Abstinência e intoxicação por opioides - Tópicos especiais - Manuais MSD edição para profissionais [Internet]. 2018 [cited 2020 Jul 27]. Available from: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/tópicos-especiais/drogas-recreativas-e-intoxicantes/abstinência-e-intoxicação-por-opioides>
- 14 Bicca C, Ramos F, Campos V, Assis F, Pulchinelli Jr A, Lermnem Jr N, et al. Projeto Diretrizes Abuso e Dependência dos Opioides e Opiáceos. 2012.
- 15 Kraychete DC, Siqueira JTT de, Garcia JBS, Especialistas G de. Recommendations for the use of opioids in Brazil: Part II. Use in children and the elderly. Rev Dor [Internet]. 2014 [cited 2020 Jul 27];15(1):65–9. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-00132014000100065&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-00132014000100065&lng=en&nrm=iso&tlng=pt)

# PROPILTIOURACILA (PTU)

*Lailla Yasmin Pereira  
Islania Giselia Albuquerque Goncalves*

**Classe:** pertence à classe dos antitireoideanos sendo da família das tioamidas que é composta pela *PTU*, *metimazol* e *tiamazol*<sup>1</sup>.

**Indicação principal:** a *PTU* é reservada para uso em pacientes com hipertireoidismo na doença de Graves, que estão em crise tireotóxica e no primeiro trimestre de gravidez<sup>1</sup>.

**Como age:** agente antitireoídiano que atua por meio da inibição da síntese do hormônio tireoídiano e na redução da conversão de T4 para T3<sup>1</sup>.

## **Por que é perigoso?**

A *PTU* causa diversos efeitos adversos sendo considerado os mais perigosos a agranulocitose, vasculite ou dano hepático<sup>2</sup>. Uma revisão sistemática de oito estudos, que incluiu 667 pacientes, com Doença de Graves que receberam antitireoideanos tioamidas, relatou que 13% dos pacientes apresentaram efeitos adversos<sup>3</sup>. Podemos citar como efeitos adversos mais importantes:

- **Lesão Hepática**

A hepatotoxicidade é um dos efeitos adversos da terapia com antitireoidianos e geralmente causa dano hepatocelular, como mostra um estudo em que 2,7% dos pacientes, o qual faziam o uso da *PTU*, tiveram lesão hepatocelular<sup>2,4,5</sup>. A *PTU* pode causar lesão hepática grave podendo necessitar de transplante hepático<sup>6</sup>. É por esse motivo que a *Food and Drug Administration* (FDA) emitiu um documento de segurança de alerta em 2010 adicionando um aviso na caixa da *PTU*, em relação aos relatos de lesão hepática grave e insuficiência hepática aguda, algumas das quais fatais, em pacientes adultos e pediátricos<sup>6</sup>. Esse documento foi emitido cerca de 1 ano após a notificação do FDA aos profissionais de saúde acerca do risco desses problemas hepáticos, sendo mais comuns do que aqueles com *metimazol* na população adulta e não indicado o uso no público pediátrico<sup>6,7</sup>.

- **Agranulocitose**

Já a ocorrência de agranulocitose, definida como uma contagem de granulócitos abaixo de 500 células/mm<sup>3</sup>, é o efeito adverso mais grave associada ao antitireoidianos tioamidas<sup>8,9</sup>. Qualquer dose da *PTU* tem probabilidade de causar agranulocitose<sup>10</sup>. Em um estudo feito no Japão, 84,6% dos 754 pacientes que fizeram uso de *Metimazol* ou *PTU* desenvolveram

agranulocitose. O desenvolvimento da agranulocitose tende a ocorrer abruptamente dentro de 3 meses após o início da terapia com antitireoidianos, embora se desenvolva gradualmente em alguns pacientes<sup>8</sup>.

- **Vasculite**

Além dos efeitos adversos hematológicos e hepáticos, outros efeitos colaterais raros estão associados aos antitireoidianos tioamidas<sup>2</sup>. A *PTU* pode causar vasculite de vasos pequenos positivo para anticorpos citoplasmáticos anti-neutrófilos (ANCA), que se refere a um grupo de doenças autoimunes potencialmente fatais, em cerca de 50% dos pacientes<sup>1,11</sup>. Um artigo de revisão da literatura analisou 128 relatos de casos de vasculite que foi associada ao uso da *PTU*. A maioria correspondia a mulheres e os sintomas mais comuns foram erupções cutâneas, febre e dor articular<sup>12</sup>. O risco parece aumentar com a duração da terapia, em oposição a outros efeitos adversos observados com o uso de antitireoidianos que normalmente ocorrem no início do tratamento<sup>8,11</sup>. As crianças parecem ter maior probabilidade de desenvolver vasculite que hepatotoxicidade relacionada a *PTU*<sup>13</sup>.

### **Ter cautela na dispensação se:**

A contraindicação relacionada ao PTU ocorre com o uso do iodeto de sódio I-131 e na gravidez, exceto no primeiro trimestre, devido ao risco de malformações congênitas associadas ao metimazol, sendo três vezes mais frequente em comparação com o PTU. Após o primeiro trimestre da gravidez e durante a lactação há uma troca para metimazol devido ao alto risco dos efeitos adversos graves do PTU que excedem os do Metimazol<sup>1,10,14,15,16</sup>.

Podemos citar como algumas interações graves:

*Leflunomida e teriflunomida*: aumentam o risco de hepatotoxicidade<sup>14, 15</sup>.

*Carbamazepina, clozapina, deferiprona, flufenazina e dipirona*: aumentam a gravidade da toxicidade hematológica, aumentando o risco de agranulocitose<sup>14</sup>.

Antagonistas da vitamina K (por exemplo, *varfarina*): o uso associado pode diminuir ou aumentar o efeito anticoagulante, podendo levar a sangramentos<sup>15</sup>.

Betabloqueadores, derivados da *teofilina* e glicosídeos cardíacos: podem aumentar a concentração sérica desses medicamentos, sendo necessária a diminuição das doses quando o paciente se tornar eutireoideo<sup>15,17</sup>.

O metimazol é a droga mais utilizada no tratamento da Doença de Graves, pois apresenta eficácia superior, possibilidade de uso uma vez ao dia e menos efeitos colaterais. A utilização do PTU tem sido cada vez mais restrita, devido aos potenciais efeitos hepatotóxicos, sendo usado somente no primeiro trimestre da gestação, intolerância ao metimazol e na crise tireotóxica como citado anteriormente<sup>18,19</sup>.

### **Orientações imprescindíveis na dispensação**

É necessário informar o paciente que não aumente a dose ou tome o medicamento com mais frequência do que o prescrito, pois o risco de efeitos adversos aumentará. Não interrompa ou duplique o uso deste medicamento, sem motivo prévio de algum efeito colateral ou adverso, antes de consultar o seu médico. Caso você não faça o uso de uma dose, tome-a assim que se lembrar. Mas, se estiver próximo da hora da próxima dose, pule a dose em falta<sup>14</sup>.

### **Procurar um serviço de saúde se:**

Os principais sinais e sintomas que devem ser monitorados são os que estão relacionados a problemas hepáticos, a agranulocitose e a vasculite.

Típicos de lesão hepática: anorexia, náusea, vômito persistente, fadiga, prurido, urina de cor escura ou icterícia, dor intensa no estômago/dor abdominal ou olhos/pele amarelados, especialmente durante os primeiros 6 meses após o início da terapia<sup>14</sup>.

Em relação à agranulocitose os pacientes devem ser instruídos a relatar imediatamente o aparecimento de faringite, febre, dor de garganta, úlceras na boca ou alguma outra infecção<sup>20</sup>.

Outros sinais e sintomas que devem ser relatados: erupção cutânea leve, inchaço (especialmente na face/língua/garganta), dores musculares/articulares, tosse com sangue, falta de ar, sangramento fáceis, tonturas graves, dificuldade em respirar e queda de cabelo<sup>10, 14, 20</sup>.

Caso seja notado algum desses, ou outros, sintomas e sinais, é indicado que interrompa o uso da *PTU* e informe imediatamente o seu médico ou ao seu farmacêutico.

## REFERÊNCIAS:

- 1 Brunton, L.L; et. al. Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 13.<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro, McGraw-Hill, 2018.
- 2 Ross, D et. al. American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid, [s.l.], v. 26, n. 10, p. 1343-1421, out. 2016. Mary Ann Liebert Inc.  
<http://dx.doi.org/10.1089/thy.2016.0229>. Acesso em: 19 jun. 2020.
- 3 Sundaresh V, et. al. Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis. 2013. J Clin Endocrinol Metab 98:3671–3677.  
<https://doi.org/10.1210/jc.2013-1954> Acesso em: 20 jun. 2020.
- 4 Otsuka F, et. al. 2012. Hepatotoxicity and cutaneous reactions after antithyroid drug administration. Clin Endocrinol (Oxf) 77:310–315. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04365.x> Acesso em: 19 jun. 2020
- 5 Wang MT, et. al. 2014 Antithyroid drug-related hepatotoxicity in hyperthyroidism patients: a population-based cohort study. Br J Clin Pharmacol 78:619–629.  
<https://doi.org/10.1111/bcp.12336>. Acesso em: 20 jun. 2020.
- 6 FDA (Estados Unidos). Departamento de Saúde e Serviços Humanos (org.). Safety Alerts for Human Medical Products: Propylthiouracil. 2010. Disponível em:  
<http://web.archive.org/web/20110331081414/http://www.f>

- da.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsfor-HumanMedicalProducts/ucm164162.htm Acesso em: 18 jul. 2020.
- 7 Rivkees SA, et. al. 2010 Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children. *J Clin Endocrinol Metab* 95:3260–3267.  
<https://doi.org/10.1210/jc.2009-2546> Acesso em: 20 jun. 2020.
  - 8 Nakamura H; et. al. 2013 Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 98:4776–4783.  
<https://doi.org/10.1210/jc.2013-2569> Acesso em: 20 jun. 2020.
  - 9 Tanoeiro DS. 2013 Tratamento da tireotoxicose. No: Braverman LE, Tanoeiro DS eds. *A tireóide de Werner & Ingbar: um texto clínico e fundamental*. 10a ed. Lippincott, Williams e Wilkins; 2013:492-516.
  - 10 Santos, L.; et. al. (Org.). *Medicamentos na prática da farmácia clínica*. Porto Alegre: Artmed, 2013. ISBN 9788565852975.
  - 11 Chen, M., et. al. Vasculite associada a anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos induzida por propiltiouracil. *Nat Rev Nephrol* 8, 476-483 (2012).  
<https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.108>
  - 12 Anji E. Wall, et. al. Vasculite Cutânea Necrotizante Leucocitoclástica Associada a Propiltiouracil: Um Relato de Caso e Revisão da Literatura, *Journal of Burn Care & Research*,

Vol.38, Ed.3, 2017, P. e678–e685.

<https://doi.org/10.1097/BCR.0000000000000464>

- 13 Scott A. Rivkees, et. al. Perfis dissimilares de hepatotoxicidade de propiltiouracil e metimazol em crianças, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol.95, Ed.7, 2010, p.3260–3267.
- 14 Propylthiouracil. (2020) In Medscape: Interactions (WebMD LLC) [electronic version]. Disponível em: <https://reference.medscape.com/drug/ptu-propylthiouracil-342735#3>
- 15 Propylthiouracil. (2020) In Drugs.com: Interactions [electronic version]. Disponível em: <https://www.drugs.com/drug-interactions/propylthiouracil-index.html>
- 16 FDA (Estados Unidos). Departamento de Saúde e Serviços Humanos (org.). FDA Drug Safety Communication: New Boxed Warning on severe liver injury with propylthiouracil. 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fda-drug-safety-communication-new-boxed-warning-severe-liver-injury-propylthiouracil> Acesso em: 18 jul. 2020.
- 17 Up To Date. Lexicomp® Drug Interactions: Propylthiouracil. 2020 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved. Disponível em: <https://www.uptodate.com> Acesso em: 18 jul. 2020.
- 18 Burch, Henry B; Cooper, David s. Antithyroid drug therapy: 70 years later. *European Journal Of Endocrinology*, [S.L.], v. 179, n. 5, p. 261-274, nov. 2018. Bioscientifica.

<http://dx.doi.org/10.1530/eje-18-0678>. Disponível em: x.  
Acesso em: 27 jul. 2020.

- 19 Fonseca, Maíra Melo da. Tempo de uso de droga antitireoidiana e resposta ao iodo radioativo na doença de graves. 2019. 78 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2019. Disponível em:  
<https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/35136/1/DISSERTA%C3%87%C3%83O%20Ma%C3%ADra%20Melo%20da%20Fonseca.pdf>. Acesso em: 27 jul. 2020.
- 20 Rang, H.P.; Dale, M.M.; Ritter, J.M. Farmacologia. 8.<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

# BETABLOQUEADORES

*Jayne Muniz Fernandes  
Agnes Nogueira Gossenheimer*

**Subclasses:** Betabloqueadores seletivos e betabloqueadores não seletivos.

**Indicações principais:** manejo da hipertensão, da angina, da arritmia cardíaca, do infarto do miocárdio, da insuficiência cardíaca e também para o tratamento da enxaqueca, tremor essencial e como auxiliar no manejo do hipertireoidismo.

**Como agem:** Ligam-se aos receptores beta-adrenérgicos e impedem a ligação da noradrenalina e epinefrina nesses receptores, assim, inibem as respostas cronotrópicas, inotrópicas e de vasoconstrição.

## **Por que são perigosos?**

Os bloqueadores beta-adrenérgicos, conhecidos como betabloqueadores, são formados por um grupo diversificado de medicamentos que, em sua maioria, são utilizados no tratamento de cardiopatias<sup>1</sup>.

Apesar de eficientes, esses medicamentos possuem efeitos adversos exigindo cautela em sua prescrição. No trabalho

realizado por Buajordet e colaboradores<sup>2</sup>, foi avaliado que os betabloqueadores provocaram eventos adversos, em casos extremos ocorreu a morte de pacientes. Eventos comuns apresentados foram quadros de hipotensão, vasodilatação, depressão cardíaca, disritmia, isquemia miocárdica e obstrução brônquica. Observando os estes, os betabloqueadores estão entre os dez medicamentos que mais causam mortes e entre os 20 que mais levam a hospitalizações, ou prolongam as mesmas<sup>3</sup>.

Estes medicamentos são divididos em duas subclasses, os betabloqueadores seletivos e os betabloqueadores não seletivos. Estes ainda estão divididos quanto ao receptor em que agem podendo ser  $\beta_1$ , encontrado em órgãos como coração e rins, ou  $\beta_2$ , que além de coração e rins também são encontrados na musculatura bronquial<sup>1</sup>. Ainda que possuam estas divergências sob onde age sua farmacologia é muito similar, ligando-se aos receptores beta-adrenérgicos e impedindo a ligação de noradrenalina e epinefrina nesses receptores, assim, inibem as respostas cronotrópica (frequência cardíaca), inotrópicas (contração cardíaca) e de vasoconstrição. Entre os principais medicamentos de cada subclasse tem-se atenolol como representante típico dos bloqueadores  $\beta_1$  seletivos, o propranolol para os bloqueadores  $\beta_2$  não-seletivos, e o pindolol pode ser

citado como um dos integrantes dos bloqueadores  $\beta$ 1 não-seletivos<sup>1,4</sup>.

Na metanálise de ensaios clínicos realizada<sup>5</sup> foi indicado que o uso do atenolol está relacionado ao surgimento da diabetes. A dispneia também está associada ao uso deste betabloqueador<sup>6</sup>.

Os betabloqueadores que não apresentam ação vasodilatadora periférica, estão relacionados a reações metabólicas, podendo corroborar com a evolução da hipertensão arterial<sup>5</sup>.

Existem restrições para a prescrição de betabloqueadores para idosos no tratamento de hipertensão arterial. Alguns autores recomendam a retirada total desta classe de medicamentos na terapia (7). De acordo com uma revisão sistemática realizada em 2017 (8), foi visto que além do desempenho dos betabloqueadores ser inferior à de outros medicamentos, os eventos adversos que poderiam ocorrer na administração os tornam potencialmente perigosos.

### **Ter cautela na dispensação se...**

Antes de dispensar os betabloqueadores para uso, o profissional da saúde responsável deve levar em conta os efeitos adversos da classe quanto ao quadro médico do paciente, a fim de evitar eventos indesejados, como as interações medicamentosas.

Esta classe pode gerar reações graves para pacientes com diabetes, sob insulinoaterapia, e pacientes com asma. Para pacientes com diabetes há um mascaramento dos sintomas de hipoglicemia, como sudorese e taquicardia<sup>4</sup>. Em pacientes com asma pode haver casos de broncospasmos<sup>4</sup>.

O propranolol (betabloqueador não-seletivo e que irá atuar em  $\beta_2$ ) tem maior chance de causar esse efeito, devido a sua alta capacidade de penetração no sistema nervoso central<sup>7</sup>. No trabalho de Morales et. Al<sup>8</sup> os betabloqueadores não seletivos foram associados ao aumento do risco de quadros de exacerbação da asma.

Dentre as classes de medicamentos que interagem com betabloqueadores, uma parte é comumente prescrita, dentre os quais podem ser citados os anti-hipertensivos e antianginosos, antiarrítmicos, AINEs, psicotrópicos, medicamentos anti-úlceras, anestésicos, varfarina, hipoglicemiantes orais e rifampicina<sup>9</sup>.

Todavia os betabloqueadores ao serem dispensados devem ser avaliados particularmente, por ser uma classe ampla, eles possuem perfis farmacológicos singulares, assim, as interações indesejadas causadas por um betabloqueador, podem não se apresentar da mesma forma como em outros da mesma classe<sup>9</sup>. Um exemplo claro dessa característica da classe é o metoprolol, que pode ser encontrado como tartarato e succinato (geralmente comercializado sob forma de comprimido de liberação prolongada)<sup>10</sup>. Essas diferentes formas do mesmo medicamento possuem farmacocinéticas diferentes, desse modo suas doses administradas e o intervalo requerido (esquema posológico) também diferem, assim, não podem ser considerados intercambiáveis<sup>10</sup>.

### **Orientações imprescindíveis na dispensação**

Os betabloqueadores podem ser administrados de várias formas, entre elas a via oral, oftálmica, intravenosa, e injetável por via intramuscular<sup>11</sup>. As doses a serem prescritas variam de acordo com o medicamento específico, para tanto estão disponíveis em diversas faixas<sup>11</sup>.

Caso o paciente que está sob uso propranolol deva ser submetido à uma cirurgia no qual haverá uso de anestesia o médico responsável deve ser informado<sup>12</sup>.

Se for prescrito ao paciente o uso de atenolol é importante que ele tome o medicamento de estômago vazio. Em casos de doses perdidas, o paciente deve tomá-la assim o mais rápido possível, todavia se a próxima for nas próximas oito horas deve-se pular a dose perdida<sup>13</sup>.

O uso de medicamentos dessa classe, quando aplicados na terapia após um infarto, não deve ser interrompido sem antes consultar um profissional da saúde para que as devidas instruções de como a terapia deve ser cessada, uma vez que os betabloqueadores são responsáveis pela diminuição da frequência cardíaca, assim diminuindo a necessidade de oxigênio pelo miocárdio, auxiliando o tecido cardíaco danificado que já não é mais capaz de absorvê-lo como um tecido saudável. Quando se têm a interrupção abrupta o tecido volta a necessitar concentrações normais, dessa forma, essa ação pode levar a problemas do coração, como aumento nas chances de infarto<sup>14,15,16</sup>.

## Procurar um serviço de saúde se...

Recomenda-se que um atendimento médico seja procurado caso o paciente apresente os seguintes sintomas<sup>4, 12</sup>:

- Fadiga;
- Sonolência;
- Alteração do padrão de sono;
- Extremidades frias;
- Vômito ou diminuição de apetite em crianças;
- Dificuldade respiratória; e
- Bradicardia.

## REFERÊNCIAS

- 1 Drugs.com. Beta-adrenergic blocking agents. [Online]. [cited 2020 Junho 21. Available from: <https://www.drugs.com/drug-class/beta-adrenergic-blocking-agents.html>.
- 2 Buajordet I, Ebbesen J, Erikssen J, BrØrs O, Hilberg T. atal adverse drug events: the paradox of drug treatment. *Journal of Internal Medicine*. 2001; 250: p. 327–341.
- 3 Saedder E, Brock B, Nielsen L, Bonnerup D, Lisby M. Identifying high-risk medication: a systematic literature review. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2014 Junho: p. 637-645.
- 4 Fuchs FD, Wannmacher L. *Farmacologia Clínica e Terapêutica*. 5th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017.

- 5 Bortolotto LA, Consolim-Colombo FM. Betabloqueadores adrenérgicos. *Revista Brasileira de Hipertensão*. 2009; 16(4).
- 6 Medscape. Atenolol dosing, indications, interactions, adverse effects and more. [Online]. [cited 2020 Junho 19.] Available from:  
<https://reference.medscape.com/drug/342356?src=android&ref=share#4>.
- 7 Barbosa E, Rosito G. Diferenças dos betabloqueadores no tratamento da hipertensão arterial. *Revista brasileira de hipertensão*. 2013; 20(2): p. 73-77.
- 8 R. Morales D, J. Lipworth B, T. Donnan P, Jackson C, Guthrie B. Respiratory effect of beta-blockers in people with asthma and cardiovascular disease: population-based nested case control study. *BMC Medicine*. 2017 Janeiro; 15(1).
- 9 Blaufarb I, Pfeifer TM, Frishman WH. Beta-Blockers. *Drug Interactions of Clinical Significance. Drug Safety*. 1995 Dezembro; 13(6).
- 10 Conselho Federal de Farmácia. Metoprolol. [Online].; 2014 Fevereiro. [cited 2020 Julho] Available from:  
<http://www.cff.org.br/userfiles/file/Metoprolol.pdf>
- 11 Stat Pearls. Beta Blockers dosing, indications, interactions, adverse effects and more. [Online]. [cited 2020 Junho 22.] Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532906/>.

- 12 Micromedex. Propranolol Medication Counseling. [Online].; 2020 [cited 2020 Julho] Available from: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com).
- 13 Micromedex. Atenolol Medication Counseling. [Online].; 2020 [cited 2020 Julho] Available from: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com).
- 14 Frishman, W H. Beta-Adrenergic Receptor Blockers in Hypertension: alive and well. Progress In Cardiovascular Diseases. 2016 Novembro; 59[3]: p. 247-252.
- 15 IV Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. Arq. Bras. Cardiol. [Internet]. 2009 [cited 2020 July 27] ; 93( 6 Suppl 2 ): p. 179-264. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2009001400001&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2009001400001&lng=en).  
<https://doi.org/10.1590/S0066-782X2009001400001>.
- 16 Batlouni, M, Albuquerque D C. Bloqueadores Beta-Adrenérgicos na Insuficiência Cardíaca. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2000; 74[4]: p. 339-349

# ANTIBIÓTICOS

*Maria Luiza da Silva  
Gleice Rayanne da Silva  
Eloiza Helena Campana*

**Classes:** antibióticos são compostos naturais (derivados de microrganismos) ou sintéticos capazes de inibir o crescimento (bacteriostáticos) ou causar a morte de bactérias (bactericidas)<sup>1, 2</sup>.

**Indicação principal:** são utilizados no tratamento de infecções bacterianas<sup>3</sup>.

**Como agem:** os antibióticos devem ser tóxicos para os microrganismos, e, inócuos para o organismo humano. Podendo atuar no microrganismo de diversas formas, como mostra a Quadro 21.1

Quadro 21.1 – Mecanismos de ação das classes de antibióticos utilizadas na prática clínica<sup>1,4</sup>

<b>Mecanismos de ação</b>		<b>Antibióticos</b>
Inibição da síntese da parede celular	Interação na síntese do peptidoglicano	Beta-lactâmicos e Glicopeptídeos
Alteração da membrana plasmática	Aumento de permeabilidade da membrana	Polimixinas
	Despolarização do potencial de membrana	Daptomicina
Inibição da síntese proteica	Subunidade 30S do RNAr	Aminoglicosídeos, Tetraciclina e Gliciliclinas
	Subunidade 50S do RNAr	Macrolídeos, Cloranfenicol, Lincosaminas, Estreptograminas e Oxazolidinona
	RNA <sup>t</sup>	Mupirocina
Inibição da síntese de ácidos nucleicos (DNA)	Inibem a atividade da DNA girase ou topoisomerase IV	Quinolonas
	Desestabilização e ruptura da dupla hélice	Nitroimidazólicos
Inibição da síntese de metabólitos essenciais	Interação na síntese das purinas e do ácido fólico	Trimetoprim e Sulfonamidas

## Por que são perigosos?

Esses medicamentos podem levar ao desenvolvimento de efeitos adversos perigosos (Quadro 21.2), especialmente casos de hipersensibilidade<sup>5</sup>.

A hipersensibilidade é um efeito maléfico ao organismo que, quando desenvolvido, pode acarretar quadros benignos de exantema maculopapular, urticária, eritemas, rinite, eosinofilia, edema de *Quincke*, reação tipo doença do soro, entre outras<sup>3</sup>. Em casos mais graves pode ocorrer choque anafilático, dermatite esfoliativa, hemólise, síndrome de *Stevens-Johnson*, discrasias sanguíneas e edema de glote, com risco de vida do paciente<sup>5</sup>.

O uso de beta-lactâmicos constitui a causa mais frequente dessas reações mediadas por mecanismos imunológicos específicos, que resultam na ativação de mastócitos e basófilos, e consequente liberação de mediadores inflamatórios<sup>6</sup>.

Normalmente, as reações de hipersensibilidade aos antibióticos regredem com a retirada do fármaco. Entretanto, podem ocorrer sequelas resultantes das lesões vasculares ou teciduais causadas pelo processo alérgico<sup>7</sup>.

Quadro 21.2 - Antibióticos e seus principais efeitos adversos<sup>1,7</sup>

<b>Antibióticos</b>	<b>Principais efeitos adversos</b>
Penicilinas	Reações de hipersensibilidade e casos de toxicidade
Carbapenens	Convulsões e alteração nas funções renais
Quinolonas	Anorexia, vômitos, tonturas e insônia
Glicopeptídeos	Leucopenia, ototoxicidade, nefrotoxicidade e reações cutâneas
Oxazolidinonas	Leucogenia, plaquetogenia e neurotoxicidade
Aminoglicosídeos	Nefrotoxicidade e Ototoxicidade
Macrolídeos	Cólicas abdominais, náuseas, vômitos e diarreia
Lincosaminas	Diarreia, colite e exantema
Nitroimidazólicos	Cefaleia, náuseas, diarreias e vômitos
Cloranfenicol	Reações de hipersensibilidade, náuseas, vômitos, diarreia e toxicidade hematológica
Sulfonamidas	Síndrome de <i>Steven-Johnson</i> , erupção morbiliforme, prurido cutâneo, nefrotoxicidade, hipercalemia e leucopenia
Tetraciclinas	Diarreia, aumento do catabolismo e insuficiência renal

Dentre os efeitos adversos, destaca-se a síndrome de *Stevens-Johnson*, uma doença grave e potencialmente fatal, que provoca erupção cutânea, descamação da pele e bolhas nas membranas mucosas. Os primeiros sintomas são febre, dor de cabeça, desconforto e dor de garganta e boca. A evolução do quadro acarreta pulso fraco e rápido, respirações rápidas, prostração e dor nas articulações. Formam-se vesículas nos lábios, língua e mucosa oral, que pode levar a perda de sangue, salivação

e ulcerações. Entre as possíveis complicações estão desidratação, sepse, pneumonia e múltipla falência de órgãos<sup>8</sup>.

Outro fator que requer atenção é a resistência bacteriana aos antibióticos, fenômeno genético relacionado à diferentes mecanismos bioquímicos que impedem a ação das drogas. A resistência bacteriana aos antibióticos é um problema mundial e novos mecanismos de resistência emergentes ameaçam a eficiência do tratamento de infecções comuns, devido ao uso indiscriminado destes fármacos<sup>7</sup>.

Atualmente se conhecem quatro mecanismos principais que medeiam à resistência das bactérias aos fármacos, sendo eles<sup>5</sup>:

. **Inativação do fármaco:** as bactérias produzem enzimas capazes de bloquear ou inativar determinados fármacos. Exemplo: clivagem do anel beta-lactâmico por enzimas denominadas beta-lactamases, causando inativação do antimicrobiano<sup>5</sup>;

. **Modificação dos alvos das bactérias:** mutações nos alvos impedem ou dificultam a ação dos fármacos. Exemplo: mutação na proteína da subunidade ribossomal 30S, causando resistência aos aminoglicosídeos, como a estreptomicina<sup>5</sup>;

. **Redução da permeabilidade ao fármaco:** diminuição da permeabilidade da membrana aos antimicrobianos. Exemplo:

mutação nas porinas (proteínas de membrana), levando a impossibilidade de o antibiótico atingir o sítio alvo, como penicilinas, aminoglicosídeos e outros<sup>5</sup>;

. **Exportação do fármaco pelas bactérias:** a droga pode ser retirada do meio intracelular por efluxo ativo. Exemplo: bomba de resistência a múltiplos fármacos, causando a retirada de tetraciclina, sulfonamidas, quinolonas da célula bacteriana<sup>5</sup>.

### **Ter cautela na dispensação se ...**

A eliminação dos antibióticos do organismo pode ocorrer por via renal ou biliar. Sendo, a renal, mais considerável para a grande parte dos antibióticos. Em pacientes com a função renal comprometida pode ocorrer o acúmulo da droga, que resulta numa concentração tóxica e consequentes danos ao organismo (por exemplo, aminoglicosídeos, polimixinas e glicopeptídeos são nefrotóxicos). Devido a isso, as doses dos medicamentos devem ser frequentemente reavaliadas<sup>7,9,10</sup>.

De maneira similar, pacientes com distúrbios da função hepática podem apresentar um quadro de intoxicação por essas drogas. Acredita-se que não há restrições no uso de penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas e monobactâmicos em pacientes com hepatopatia grave, pois são excretados principalmente por

via renal, muitas vezes sem sofrerem metabolização<sup>7</sup>. Estudos demonstram que há um aumento dos casos de infecções resistentes a antibióticos em pacientes hepatopatas<sup>11,12</sup>. A terapia em pacientes idosos deve ser avaliada, considerando-se que, muitas vezes, pode haver uma interação farmacológica, devido à utilização de medicamentos para outras desordens. O prescritor deve ser minucioso na avaliação, buscando-se associar o menor número de drogas possíveis.

Penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas e anfotericina B, em pacientes idosos com função renal normal, podem ser empregados, pois têm baixa toxicidade. Outras classes de antibióticos não são recomendadas (Quadro 21.3) devido a um risco maior de complicações<sup>7,13,14</sup>.

Quadro 21.3 - Fármacos antimicrobianos e seus possíveis efeitos indesejáveis ao organismo de idosos<sup>7</sup>

<b>Fármacos</b>	<b>Efeitos indesejáveis em idosos</b>
Aminoglicosídeos	Ototoxicidade, nefrotoxicidade
Tetraciclina	Diarreia, aumento do catabolismo, insuficiência renal
Licomicina	Colite pseudomembranosa
Cloranfenicol	Encefalopatia, aplasia medular
Sulfonamidas e isoniazida	Potencializam o efeito dos hipoglicemiantes orais

O processo de interação medicamentosa pode levar a uma interferência na ação dos fármacos empregados, intensificando ou diminuindo o parâmetro de eficácia. Além disso, alguns efeitos adversos também podem ser agravados, o que pode representar um risco de saúde<sup>15, 16</sup>. Em relação aos antibióticos, já foi comprovado que:

- Seu uso com anticoncepcionais pode resultar numa diminuição da eficácia contraceptiva<sup>17</sup>;
- Os aminoglicosídeos\* quando administrados simultaneamente com a furosemida têm sua ototoxicidade elevada e, se utilizados com as polimixinas, pode aumentar a nefrotoxicidade<sup>7</sup>;
- As tetraciclina, empregadas em pacientes em uso de clorpropamida, elevam a hepatotoxicidade do antibiótico<sup>7</sup>;
- O cloranfenicol, quando administrado em pacientes recebendo tolbutamida, leva a hipoglicemia<sup>7</sup>;
- A griseofulvina reduz a concentração sérica da varfarina, e o cloranfenicol eleva a concentração sérica dos cumarínicos, podendo causar quadros hemorrágicos<sup>7</sup>.

## **Orientações imprescindíveis durante a dispensação**

O uso de antibióticos, por mais apropriado que seja, irá contribuir para o desenvolvimento da resistência, no entanto o seu uso indiscriminado e sem a correta administração acarretam consequências mais graves ainda<sup>7</sup>.

Inicialmente, com as primeiras doses do tratamento, as bactérias mais sensíveis começam a ser eliminadas e os sintomas melhoram. Se o uso for suspenso neste momento, bactérias mais resistentes continuarão a se multiplicar e os sintomas irão reaparecer. Com isso, pode surgir o processo de resistência bacteriana, no qual as novas bactérias não serão mais sensíveis ao medicamento<sup>2,3</sup>.

A concentração sérica do antibiótico também tem influência na seleção de bactérias mais resistentes. Diante disso, é de extrema importância que o paciente conclua todo o tratamento nos horários, nas doses e no período determinados<sup>2,3</sup>.

Deve-se sempre relatar ao prescritor os históricos de alergias e alguns cuidados são importantes, como evitar<sup>3</sup>:

- O uso desses medicamentos diante de qualquer sintomatologia por conta própria;
- Utilização de um medicamento prescrito para outra pessoa, pois a avaliação e prescrição são individuais;

- Tomar os antibióticos que restaram de um tratamento anterior, sem uma reavaliação profissional.

### **Procurar um serviço de saúde se...**

- Exceder a dose recomendada;
- Apresentar efeitos indesejáveis não relatados na bula do medicamento;
- Desenvolver reações de hipersensibilidade.

### **REFERÊNCIAS:**

- 1 Guimarães DO, Momesso LS, Pupo MT. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Química Nova* [Internet]. 2010; 33 (3): 667-679.
- 2 ISMP. Antibióticos: erros de medicação, riscos e práticas seguras na sua utilização. *Boletim do Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos*. 2019; 8(7). [acesso 10 de julho de 2020]. Disponível em: [https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2019/10/BOLETIM-ISMP\\_SETEMBRO\\_2019\\_antimicrobianos.pdf](https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2019/10/BOLETIM-ISMP_SETEMBRO_2019_antimicrobianos.pdf).
- 3 Bvsm. Uso de antibióticos - orientações. Biblioteca Virtual de Saúde do Ministério da Saúde. 2015. [acesso 09 de julho de 2020]. Disponível em: <https://bvsm.saude.gov.br/dicas-em-saude/2128-uso-correto-de-antibioticos>.

- 4 Anvisa. antimicrobianos - bases teóricas e uso clínico. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2007. [acesso 10 de julho de 2020]. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede\\_rm/cursos/rm\\_controle/opas\\_web/modulo1/pop\\_mecanismo.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/pop_mecanismo.htm).
- 5 Warren L. Microbiologia Médica e Imunologia. AMGH Editora. 2016, 13<sup>a</sup> ed.
- 6 Blanca M, Romano A, Torres M J, Fernández J, Mayorga C, Rodriguez J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy*. 2009; 64(2): 183-193.
- 7 Tavares W. Antibióticos e quimioterápicos para o clínico. Atheneu. 2014, 3<sup>a</sup> ed.
- 8 Cartas US, González VG, Yane AH, Cartas ES. Síndrome Steven-Johnson como complicación de um paciente reumático. *Revista Cubana de Reumatologia*. 2014; 16(3).
- 9 Eyler RF, Mueller BA. Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury. *Nature Reviews*. 2011; 7: 226-235.
- 10 Lima RQ. Lesão renal aguda pós uso de antibióticos. *Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis*. 2018; 2(1).
- 11 Jain M, Varguese J, Michael T, Kedarishetty CK, Balajee G, Swaminathan S, et al. An Insight into Antibiotic Resistance to Bacterial Infection in Chronic Liver Disease. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2017; 7(4): 305-309.
- 12 O'Leary JG, Reddy KR, Wong F, Kamath PS, Patton HM, Briggins SW, et al. Long-term Use of Antibiotics and Proton Pump

Inhibitors Predict Development of Infections in Patients With Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015; 13(4): 753-759.

- 13 Oliveira KR, Munaretto P. Uso racional de antibióticos: Responsabilidade de prescritores, usuários e dispensadores. *Revista Contexto & Saúde*. 2010; 10(18).
- 14 O'Sullivan O, Coakley M, Lakshminarayanan B, Conde S, Claesson MJ, Cusack S, et al. Alterations in intestinal microbiota of elderly Irish subjects post-antibiotic therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2013; 68(1): 214-221.
- 15 Melgaço TB, Carrera JS, Nascimento DEB, Maia CDSF. Polifarmácia e ocorrências de possíveis interações medicamentosas. *Revista Paraense de Medicina*. 2011; 25(1): 25-85.
- 16 Ribeiro NLM, Costa Júnior VL, Crozara MA. Interações medicamentosas potenciais em pacientes ambulatoriais. *Revista Mundo da Saúde*. 2017; 4(11).
- 17 Meirelles L, Rocha M. Interações medicamentosas dos anticoncepcionais com outros fármacos. Centro de Pós-Graduação Oswaldo Cruz, 2013.

# IMUNOSSUPRESSORES (AZATIOPRINA, CICLOSPORINA E TACROLIMUS)

*Ana Luiza de Sá Teles e Lima  
Sarah Alves dos Santos Trindade  
Rodrigo Silveira Pinto*

**Classes:** antimetabólito / inibidores de calcinúria

**Indicado para:** A ciclosporina, assim como o tacrolimus, são principalmente usados na profilaxia da rejeição de transplantes renais, hepáticos e cardíacos<sup>1</sup>. A azatioprina é usada como um agente imunossupressor no transplante de órgãos para prevenir a rejeição e em doenças autoimunes como um agente poupador de corticosteroides<sup>2</sup>.

**Como agem:** reduzem a atividade do sistema imunológico, a fim de causar uma menor resposta imune do organismo a um órgão dotado de uma doença autoimune ou com um órgão transplantado.

## Por que são perigosos?

O uso de imunossupressores possuem efeitos adversos que impõe vários riscos à saúde. A utilização desses medicamentos se associa ao desenvolvimento de nefrotoxicidade, neurotoxicidade,

hiperglicemia, hipertensão arterial, hiperpotassemia e queixas gastrintestinais<sup>5-6</sup>. Outro fator relevante a ser levado em consideração, é a interação dos imunossupressores com outros medicamentos, por ser metabolizado no fígado, o que pode alterar sua ação<sup>4</sup>.

### ***Ciclosporina e tacrolimus***

Pacientes tratados com inibidores de calcinúria (CNIs), representado pelos fármacos ciclosporina e tacrolimus, apresentam alto risco de desenvolver lesão renal<sup>7</sup>. O maior grupo de risco desses fármacos inclui pacientes obesos, receptores de transplantes negros ou latinos ou indivíduos com história familiar de diabetes tipo II ou obesidade. A nefrotoxicidade dos CNIs se manifesta como disfunção tubular, além de lesão renal aguda (LRA), que é amplamente reversível após a redução da dose, ou como doença renal progressiva crônica, geralmente irreversível<sup>7-9</sup>. A toxicidade dos CNIs é vista com mais frequência em receptores de transplante renal, mas foi relatada em outras populações, incluindo transplante de células hematopoiéticas<sup>10</sup> e transplante de órgãos sólidos não renais<sup>11-14</sup>.

Devido a curta janela terapêutica do tacrolimus, a dose de manutenção é variada e a dosagem adequada requer monito-

ramento de seus níveis devido aos seus muitos efeitos adversos dependentes da dose e interações medicamentosas<sup>15</sup>. A ciclosporina também tem uma curta janela terapêutica. A dose é determinada pelos sinais de rejeição (doses muito baixas), toxicidade renal ou outros efeitos tóxicos (doses muito altas) e pela monitoração cuidadosa dos níveis sanguíneos. Nos pacientes que receberam transplantes renais, é preciso cautela para diferenciar entre nefrotoxicidade e rejeição<sup>6</sup>.

### ***Azatioprina***

A azatioprina tem sido associada a várias formas de hepatotoxicidade, pois seus efeitos farmacológicos atuam na supressão da medula óssea, implicando no aumento leve, transitórios e assintomáticos nos níveis séricos de aminotransferase. Lesão colestática aguda em desenvolvimento durante o primeiro ano de início da terapia, lesão hepática crônica marcada por peliose hepática, doença veno-oclusiva ou hiperplasia regenerativa nodular surge tipicamente 1 a 5 anos após o início da azatioprina<sup>15</sup>.

## Ter cautela na dispensação se ...

### *Ciclosporina*

É contraindicado dispensar a ciclosporina para pacientes com artrite reumatoide e psoríase com função renal anormal, hipertensão não controlada e neoplasias malignas. A emulsão oftálmica é contraindicada em pacientes com infecções oculares ativas. Seu uso é incompatível com a administração simultânea de anfotericina B e sulfato de magnésio, além de ser contraindicado o uso da sua emulsão oftálmica com lentes de contato, que podem ser recolocadas 15 min após a administração<sup>4</sup>.

Interações medicamentosas da ciclosporina e tacrolimus (Quadro 22.1 e 22.2) incluem qualquer fármaco que afete as CYP3A, o que pode alterar as suas concentrações sanguíneas. Alguns exemplos são encontrados nos quadros abaixo.

Quadro 22-1. Fármacos que alteram a concentração da ciclosporina<sup>6</sup>.

<b>Fármacos que reduzem a concentração</b>	<b>Fármacos que elevam a concentração</b>
Octreotida	Verapamil
Ticlopidina	Fluconazol, Cetoconazol
Rifampicina	Eritromicina
Fenobarbital	Metilprednisolona
Fenitoína	Indinavir
Alopurinol	Metoclopramida

A nefrotoxicidade aditiva pode ocorrer também pela administração simultânea da ciclosporina com agentes anti-inflamatórios não esteroides<sup>6</sup>.

### ***Tacrolimus***

É contraindicado o seu uso em caso de hipersensibilidade ao tacrolimus ou a qualquer componente da formulação, incluindo óleo de mamona<sup>3</sup>.

Quadro 22.2 - Fármacos que alteram a concentração de Tacrolimus<sup>17</sup>

<b>Fármacos que reduzem a concentração</b>	<b>Fármacos que elevam a concentração</b>
Carbamazepina	Cetoconazol, Fluconazol
Fenitoína	Ciclosporina
Fenobarbital	Claritromicina
Rifabutina	Diltiazem
Rifampicina	Metilprednisolona
	Metoclopramida
	Verapamil

### ***Azatioprina***

É contraindicado o seu uso em caso de hipersensibilidade documentada, gravidez, lactação e artrite reumatóide<sup>2</sup>.

Esse fármaco pode interagir com outros medicamentos, como o alopurinol, que aumenta os níveis sanguíneos de

azatioprina e mercaptopurina, aumentando o risco de toxicidade. Fármacos que afetam a produção de leucócitos, como o cotrimoxazol, podem levar à leucopenia quando tomados com azatioprina. O uso com inibidores da enzima conversora da angiotensina I (IECA) podem induzir anemia e leucopenia. Azatioprina pode diminuir os efeitos dos anticoagulantes.<sup>17</sup>

### **Orientações ao paciente**

O uso de imunossupressores devem ser avaliados com o máximo de cautela afim de se evitar eventos indesejáveis graves. Uma vez que esses medicamentos induzem uma imunossupressão, os fármacos dessa classe devem ser utilizados em conjunto com medidas que evitem contato com pessoas com algum tipo de infecção, além de adotar rotinas de autocuidado<sup>18</sup>.

Em relação ao imunossupressor Tacrolimus, é importante relatar ao médico previamente se há a presença de alergia ao próprio medicamento além de outras condições de saúde, como problemas cardíacos e gravidez. O Tacrolimus deve ser administrado com o estômago vazio para evitar interferência de alimentos na sua absorção<sup>20-21</sup>.

Voltando-se para o imunossupressor Ciclosporina, a atenção em relação à amamentação se assemelha ao fármaco anterior, em que tal ação deve ser evitada uma vez que a

Ciclosporina também é excretada pelo leite materno. Previamente ao uso desse medicamento, deve ser avaliado se o paciente apresenta histórico de doença renal, hipertensão não tratada ou não controlada. Sinais como erupções cutâneas e demais deformidades na pele, quando observadas, deve-se descontinuar o tratamento e procurar um médico. Durante o uso de Ciclosporina, é importante não ingerir produtos com toranja (uma vez que pode interagir com o fármaco e levar a reações indesejáveis), não fazer ingestão de álcool nem receber vacinas 2-19.

Antes de iniciar o uso do imunossupressor Azatioprina, é imprescindível que o usuário informe ao médico ou farmacêutico se possui histórico de câncer, doença renal ou hepática, distúrbios enzimáticos e sobre o uso em caso de cirurgias. Além disso, é importante evitar exposição excessiva ao sol e reduzir chances de cortes com materiais pontiagudos ou impactos. Mulheres grávidas, que desejam engravidar ou estão amamentando devem informar ao médico imediatamente esta condição, por risco de teratogenicidade e secreção no leite materno<sup>2</sup>.

### **Procurar atendimento médico se...**

A classe de medicamentos dos imunossupressores podem gerar reações adversas marcantes, devendo o paciente estar atento ao início e duração das mesmas<sup>22</sup>.

Em caso de surgimento de reações adversas durante uso do medicamento Tacrolimus, deve haver a busca pelo profissional de saúde em situações de aparecimento de febre, tosse, feridas na pele, cefaleia, sudorese, palpitações, vertigem, dor próxima ao local do órgão transplantado, dor muscular, convulsões, dificuldade de respirar<sup>20</sup>.

O usuário da Ciclosporina deve estar atento e fazer exames recorrentes (como hemograma, função renal e hepática). Uma vez que surja sinais alérgicos, além de sinais de infecções, alterações gastrintestinais, pulmonares e renais, inchaços, convulsão, tremores dentre outros semelhantes, o médico ou farmacêutico devem ser contatados imediatamente<sup>2-22</sup>.

Por fim, o usuário de Azatioprina deve estar atento e buscar auxílio médico ou farmacêutico em situações de surgimento e persistência de reações como náusea, diarreia, perda de cabelo, dor nas articulações, vertigem, dificuldade motora, de fala<sup>2</sup>.

## REFERÊNCIAS

- 1 Medscape. Cyclosporine (Rx). Acesso em 3 de julho de 2020. Disponível em <https://reference.medscape.com/drug/neoral-sandimmune-cyclosporine-343196#5>
- 2 Medscape. Azatioprima. Acesso em 03/07/2020. Disponível em <https://reference.medscape.com/drug/azasan-imuran-azathioprine-343191#5>
- 3 Medscape. Tacrolimus. Acesso em 03/07/2020. Disponível em <https://reference.medscape.com/drug/prograf-astagraf-xl-tacrolimus-343207#5>
- 4 Barros E, Barros HMT.
- 5 Medicamentos na prática clínica. Porto Alegre: Artmed, 2010.
- 6 Farmacologia básica e clínica [recurso eletrônico] / Organizador, Bertram G. Katzung; Organizador Associado, Anthony J. Trevor; [tradução: Ademar Valadares Fonseca ... et al.; revisão técnica: Almir Lourenço da Fonseca]. – 13. ed. – Porto Alegre: AMGH, 2017
- 7 Manual de farmacologia e terapêutica de Goodman & Gilman [recurso eletrônico] / Organizadores, Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton; [tradução: Augusto Langeloh ... et al.; revisão técnica: Almir Lourenço da Fonseca]. – 2.ed. – Porto Alegre: AMGH, 2015. e-PUB
- 8 Burdmann EA, Andoh TF, Yu L, Bennett WM. Nefrotoxicidade por ciclosporina. Semin Nephrol 2003; 23: 465.

- 9 Kahan BD. Ciclosporina. *N. Engl J. Med.* 1989; 321: 1725.
- 10 Kopp JB, Klotman PE. Mecanismos celulares e moleculares da nefrotoxicidade da ciclosporina. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: 162.
- 11 Liquete E, Williamson SR, Janakiraman N, Venkat KK. Complicações renais do transplante de células-tronco hematopoiéticas: relato de um caso e revisão da literatura. *Indian J Nephrol* 2017; 27: 468.
- 12 Pillebout E, Nochy D, Hill G, et al. Lesões histopatológicas renais após transplante ortotópico de fígado (LOT). *Am J Transplant* 2005; 5: 1120.
- 13 Lachance K, White M, de Denus S. Fatores de Risco para Insuficiência Renal Crônica Após Transplante Cardíaco. *Ann Transplant* 2015; 20: 576.
- 14 Smail N, Paraskevas S, Tan X e outros. Função renal em receptores de transplante de pâncreas isoladamente. *Curr Opin Organ Transplant* 2012; 17:73.
- 15 Bloom RD, Reese PP. Doença renal crônica após transplante de órgão sólido não renal. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 3031.
- 16 Bethesda (MD): Instituto Nacional De Diabetes E Doenças Digestivas E Renais; 2012- Acesso Em 27/06/2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk548545/>
- 17 Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia/editor-chefe David E. GOLAN, co-editor Armen H. Tashjian, Jr., editores associados Ehrin J. Armstrong, revisão

técnica Lenita Wannmacher; traduzido por Patricia Lydie Voeux, Maria de Fátima Azevedo. – [3. Ed.] – [Reimpr.]. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

- 18 Acosta, W. Renée. Fundamentos de farmacologia para o técnico em farmácia / W. Renée Acosta; traduzido por Antônio José Magalhães da Silva Moreira. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.
- 19 Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. Medicamentos potencialmente perigosos. Boletim ISMP Brasil, 2013.
- 20 Drugs.com. Cyclosporine. Acesso em 03 de julho de 2020. Disponível em <https://www.drugs.com/mtm/cyclosporine-oral-injection.html>
- 21 Drugs.com. Tacrolimus. Acesso em 06 de julho 2020. Disponível em <https://www.drugs.com/mtm/tacrolimus-oral-and-injection.html>
- 22 NCBI: National Center for Biotechnology Information. Acesso em 08 de julho de 2020. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548545/>

# MEDICAMENTOS DA CATEGORIA DE RISCO D E X NA GRAVIDEZ

*Bruno Vinicius da Silva Moura*

*Camylla Araújo Correia*

*Vanessa Maria de Souza Fernandes Vieira*

## Uso de medicamentos na gravidez

Durante a gravidez, agentes teratogênicos, isto é, qualquer substância, organismo, agente físico ou estado de deficiência externos ao genoma, são capazes de produzir alteração na estrutura ou na função do embrião-feto <sup>1</sup>. De modo que a suscetibilidade a esses agentes está associada a diversos fatores, como:

- **Estágio de desenvolvimento do conceito:** se a exposição ocorre nas duas primeiras semanas após a concepção, pode haver letalidade do embrião ou taxas de malformações similares aos da população em geral. Logo em seguida, na organogênese, a suscetibilidade a malformações é mais crítica. No entanto, alguns teratógenos terão efeitos após esse período, e outros, com ação sobre o Sistema Nervoso

Central, como o etanol, têm seu efeito durante toda a gestação <sup>1</sup>.

- **Relação entre dose e efeito:** à medida que se incrementa a dose do agente, as manifestações do desenvolvimento anormal aumentam, variando desde nenhum efeito até a morte do concepto <sup>1</sup>.
- **Genótipo materno fetal:** pode conferir maior suscetibilidade ou resistência à manifestação de um determinado agente <sup>1</sup>.

Diante disso, a gestação é considerada uma situação de alto risco, e quando se trata do uso de medicamentos nessa etapa de vida, essa probabilidade de risco é ainda maior, considerando o envolvimento da gestante e do embrião-feto. Isso ocorre, pois, a maioria dos fármacos administrados às mulheres grávidas atravessa a barreira placentária e expõe o embrião-feto, em desenvolvimento, a seus efeitos farmacológicos. Enquanto nas lactentes, pode ocorrer a sua transferência para o leite materno <sup>2,3</sup>.

Os fármacos com maior probabilidade de cruzar a barreira placentária de forma significativa são aqueles lipofílicos, não ionizados no plasma materno, que apresentam baixo peso molecular (< 600 Daltons) e baixa ligação a proteínas plasmáticas.

Podem estar associados à ocorrência de aborto, prematuridade, morte neonatal, anormalidades fetais que geralmente ocorrem no início da gestação (entre a 2ª e 8ª semana pós-concepção), entre outros <sup>2</sup>.

Mesmo que a maioria das mulheres faça uso de medicamentos durante a gravidez, as informações de segurança na pré-comercialização para essa população são limitadas, devido a impossibilidade de se realizarem testes em humanos e da dificuldade de extrapolar os resultados obtidos em ensaios pré-clínicos *in vitro* e *in vivo*. Dessa forma, o uso de medicamentos na gestação deve ser avaliado considerando as alterações fisiológicas que ocorrem no corpo durante essa fase, como aumento do volume sanguíneo, variações de pressão arterial e mudanças nas funções renais e hepáticas, também é imprescindível proporcionar monitoramento adequado e ajustes de doses para garantir a efetividade e segurança da farmacoterapia <sup>2,3</sup>.

### **Classificação de risco**

Em reconhecimento ao elevado risco de danos associados, a FDA (*US Food and Drug Administration*) criou em 1979, uma das classificações de risco durante a gestação mais conhecidas no

mundo, que organiza os medicamentos em cinco categorias, que estão descritas no Quadro 23.1.

Quadro 23.1- Classificação de Risco dos Medicamentos para Uso na Gestação de acordo com a FDA

<b>A</b>	Estudos em mulheres não demonstraram risco para o feto no primeiro e demais trimestres <sup>3</sup> ;
<b>B</b>	Estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas não há estudos no ser humano <sup>3</sup> ;
<b>C</b>	Relatos em animais revelaram efeitos adversos no feto. Não há estudos controlados em mulheres e animais. Os fármacos devem ser ministrados somente se o benefício justificar o potencial teratog�nico <sup>3</sup> ;
<b>D</b>	Há evidência positiva de risco fetal e humano, porém os benefícios do uso em gestantes podem ser aceitáveis <sup>3</sup> ;
<b>X</b>	Estudos em animais ou seres humanos revelaram efeitos deletérios sobre o feto que ultrapassam os benefícios <sup>3</sup> .

Atualmente, a classifica o criada pela FDA apresenta:

- Informa es detalhadas sobre o perfil de segurança do medicamento durante a gesta o que requerem análise mais crítica dos profissionais de saúde<sup>2</sup>.
- Abrange todo o período da gesta o, parto e também orienta es para mulheres e homens com potencial reprodutivo<sup>2</sup>.

- Considerações dos efeitos de teratogenicidade e também efeitos adversos fetais, descrevendo detalhadamente o dano potencial na bula, sua frequência e gravidade<sup>2</sup>.
- Descreve os riscos fetais de não tratar a doença<sup>2</sup> no Quadro 23.2.

Quadro 23.2 – Exemplos de medicamentos de uso rotineiro classificado como D ou X

<b>Categoria</b>	<b>Medicamentos</b>
<b>D</b>	AINEs (quando utilizados no terceiro trimestre da gravidez), como ácido acetilsalicílico, ácido mefenâmico, cetoprofeno, diclofenaco, ibuprofeno e naproxeno; albendazol; alprazolam; atenolol; betainterferona; cidofovir; cilazapril; claritromicina; diazepam; efavirenz, fenitoína; lítio; pantoprazol; sibutramina; dentre outros <sup>4</sup> .
<b>X</b>	Atorvastatina; clomifeno; desogestrel; estradiol; fluvastatina; isotretinoína; loperazolam; retinol; ribavirina; sinvastatina; ergotamina; tetraciclina; triazolam; varfarina; radiofármacos; dentre outros <sup>4</sup> .

### Qual a atribuição do farmacêutico?

É de suma importância a avaliação multiprofissional da indicação terapêutica de medicamentos antes de sua prescrição e uso para gestantes <sup>2</sup>. Portanto, torna-se essencial a coleta dos dados da mulher para a avaliação adequada da farmacoterapia, como <sup>2</sup>:

- *“Está grávida?”*
- *“Existe possibilidade de estar grávida?”*
- *“Tem planos de engravidar?”*

Na prescrição, é necessário identificar que a paciente é gestante<sup>2</sup>. Ficando, também, à responsabilidade dos prescritores, a dupla checagem, independente da dispensação e administração, e a busca por alternativas mais seguras e que possuam melhor nível de evidência para uso nesse grupo de pacientes <sup>2</sup>.

Como forma de evitar erros de medicação, os farmacêuticos devem tomar algumas medidas que consistam na prevenção, detecção e resolução de problemas relacionados à farmacoterapia, e na promoção do uso racional dos medicamentos durante a gestação e lactação<sup>2,5</sup>, como:

Realizar dupla checagem independente <sup>2</sup>;

- Usar outras informações além de nome e sobrenome para a identificação do paciente, como, por exemplo, data de nascimento ou número de identidade <sup>2</sup>;
- Colocar etiquetas na embalagem do medicamento dispensado que identifiquem sua contraindicação durante o período de gestação<sup>2</sup>;

- Revisar a prescrição e se comunicar com o prescritor no caso de dúvidas sobre a prescrição<sup>2</sup>;
- Orientar a gestante para não se automedicar, devendo procurar um profissional de saúde para avaliação e tratamento<sup>2</sup>.

Também sugerimos revisar a classificação de risco da FDA sempre que for dispensar qualquer medicamento para gestantes. Procure também informações sobre a segurança na lactação, quando este for o caso.

## REFERÊNCIAS

- 1 Faccini LS. Manual de teratogênese em humanos. 2. ed. Rio de Janeiro: Febrasgo; 2011 [acesso em 20 jul 2020]. Disponível em:  
[https://www.febrasgo.org.br/images/arquivos/manuais/Manuais\\_Novos/manual\\_teratogenese.pdf](https://www.febrasgo.org.br/images/arquivos/manuais/Manuais_Novos/manual_teratogenese.pdf)
- 2 Uso seguro de medicamentos na gestação [Internet]. Belo Horizonte: Boletim ISMP Brasil. Vol. 8, No. 10, 2019- [cited 2020 Jun 26]. Available:[https://www.ismpbrasil.org/site/wpcontent/uploads/2020/02/boletim\\_ismp\\_dezembro.pdf](https://www.ismpbrasil.org/site/wpcontent/uploads/2020/02/boletim_ismp_dezembro.pdf) ISSN: 2317-2312.
- 3 Ribeiro AS, Silva MV, Guerra PG, Saick KW, Uliana MP, Loss R. Risco potencial do uso de medicamentos durante a gravidez e a lactação. *Infarma* 2013; 25(1): 62-67.

- 4 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução de diretoria colegiada – RDC nº. 60, de 17 de dezembro de 2010. Estabelece frases de alerta para princípios ativos e excipientes em bulas e rotulagem de medicamentos. Diário Oficial da União 20 dez 2010 [Acesso em 5 de jul 2020]; Seção 2. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0060\\_17\\_12\\_2010.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0060_17_12_2010.html)

## **SEÇÃO II**

# **MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE IMPRÓPRIOS PARA IDOSOS**

# ANTICOLINÉRGICOS

*Petruska Pessoa da Silva Souza  
Julyanna Dantas Medeiros  
Fernando Henrique Oliveira de Almeida*

**Subclasses:** anti-histamínicos, antiespasmódico, agentes antiparkinsonianos, antidepressivos tricíclicos e fenotiazinas<sup>1</sup>.

**Indicações principais:** alergias, dores gastrintestinais e doença de Parkinson<sup>1</sup>.

**Farmacologia:** Inibem competitivamente a ligação da acetilcolina aos receptores muscarínicos<sup>2</sup>.

## Por que são perigosos?

Os anticolinérgicos são utilizados por 10 a 27% dos idosos, sendo que 123 compostos são indicados para o manejo de diversas condições de saúde como depressão, bexiga hiperativa e alergias sazonais. No entanto, já é estabelecido que esses compostos podem causar comprometimento cognitivo incluindo diminuição da atenção e do tempo de reação<sup>3</sup>.

Mais de 600 compostos apresentam propriedades anticolinérgicas<sup>2</sup> e estes causam efeitos adversos graves devido ao seu mecanismo de ação, por exemplo, uma vez agindo no coração, podem causar taquicardia, visto que a acetilcolina tem como

função diminuir os batimentos cardíacos, ao agirem nos olhos haverá a dilatação da pupila e por mecanismos de proteção, o cristalino passará a focar em objetos mais distantes, o que dá essa sensação de visão borrada ou visão turva <sup>4</sup>.

Esses efeitos adversos ocorrem uma vez que existem cinco subtipos de receptores muscarínicos ( $M_1$ - $M_5$ ) e dependendo onde a droga se ligue irá causar efeitos diferentes, além dos citados, o medicamento pode afetar as funções executivas ( $M_1$ )<sup>5</sup> a memória ( $M_2$ ) e ainda os níveis de acetilcolina disponíveis ( $M_4$ )<sup>6</sup>.

Esses eventos são frequentemente ocasionados, entretanto nem sempre a população faz a correlação desses efeitos ao uso dos medicamentos<sup>4</sup>. Cerca de 20% dos idosos internados em hospitais geriátricos fazem o uso desses compostos em alta potência o que indica que o desuso destes não é algo prático<sup>7</sup>.

Esses mesmos efeitos podem ser observados em idosos, que em geral, são uma população que se exige um cuidado especial, uma vez que suas funções metabólicas estão diminuídas e a maioria deles se encontra em uso de polifarmácia, o que pode gerar um aumento dessa carga colinérgica acarretando um risco aumentado de queda, fratura, tontura, delírio, resultando em visitas ao departamento de emergência<sup>8</sup>.

Estudos demonstraram que pode existir uma associação entre o uso de medicamentos anticolinérgicos e o risco de desenvolver demência. Um estudo realizado em Washington (EUA) com 3434 participantes maiores de 65 anos revelou que 23,2% (797) dos pacientes desenvolveram demência e que 79,9% (637) destes apresentaram doença de Alzheimer<sup>9</sup>.

Um efeito adverso muito comum em idosos é o *dellirium* o que é um desafio para a comunidade médica devido a sua incidência e suas comorbidades associadas uma vez que leva ao maior tempo de internação bem como maior risco de mortalidade<sup>8</sup>. Dentre os medicamentos anticolinérgicos que estão mais associados ao risco de desenvolver *dellirium* ou estado de confusão podemos citar: a atropina, a benztropina, a difenidramina, a escopolamina e o triexifenidil<sup>10</sup>.

Além de induzirem *delirium*, esses medicamentos apresentam interações medicamentosas com o topiramato, cloreto de potássio e citrato de potássio e apresentam como dose terapêuticas: 0,4 a 0,9 mg via intramuscular, intravenosa ou subcutânea, 6 mg / dia (dose máxima), 25 a 50 mg /dia via oral (VO), 0,4 a 0,8 mg / dia (VO) e 6 a 15 mg/ dia (VO) respectivamente<sup>11,12</sup>.

Outros efeitos adversos dos anticolinérgicos podem ser encontrados no Quadro 24.1.

Quadro 24.1 - Efeitos adversos dos anticolinérgicos

<b>Leves ou moderados</b>	<b>Graves</b>
Constipação	Íleo paralítico
Boca seca	Insuficiência cardíaca
Fadiga	Desnutrição
Hesitação urinária	Ataque cardíaco
Sonolência	Agitação
Amnésia	Alucinação
Inquietação	Crises epiléticas

Adaptado de: Anticholinergic Drugs in Geriatric Psychopharmacology<sup>13</sup>

Diante disso, uma correta dispensação deve ser realizada, uma vez que existe uma parcela destes medicamentos que não exigem retenção de receita, o que pode levar a um subjuízo por parte da população e não serem interpretados como medicamentos potencialmente perigosos e, portanto, que não trazem riscos à saúde<sup>2</sup>. Além disso, deve ser informado seus efeitos adversos, como forma de alerta, bem como os possíveis locais de armazenamento evitando que eles sejam guardados em locais de fácil acesso por crianças<sup>18</sup>.

## Orientações indispensáveis durante a dispensação

- O armazenamento de medicamentos deve ser à temperatura ambiente, longe da umidade, calor, luz, e fora do alcance de crianças.
- A dose e frequência da prescrição devem ser seguidas.
- O consumo de álcool deve ser feito com cautela pois pode aumentar a sonolência e tontura enquanto estiver fazendo uso de anticolinérgicos<sup>19</sup>.
- O uso desses medicamentos aumenta o risco de tontura e queda, sendo necessário um maior cuidado e, se possível, a utilização dos mesmos antes de dormir<sup>17</sup>.
- A combinação de diferentes medicamentos, suplementos (como condroitinas) ou vitaminas podem causar ou agravar eventos adversos dos medicamentos anticolinérgicos<sup>17</sup>.
- É possível classificar os medicamentos por sua ação anticolinérgica, utilizando a Escala de Medicamentos Anticolinérgicos (ADS), que leva em consideração características farmacológicas e experiência clínica, e os *scores* variam entre 0 (para ausência de ação anticolinérgica), 1 (para possível ação) e 2-3 (para alta atividade)<sup>20</sup>. A Escala do Risco Colinérgico (ARS) é semelhante à ADS, seus scores também variam de 0 a 3,

mas leva em consideração parâmetros como a constante de dissociação do fármaco com o receptor muscarínico <sup>21</sup>, identificando a duração de ação anticolinérgica. A utilização dessas escalas permite a análise dos efeitos anticolinérgicos para se realizar uma melhor dispensação para idosos.

### **Procurar um serviço de saúde se...**

- O usuário apresentar um ou mais desses sintomas: vermelhidão, anidrose, midríase, delírio, alucinação, hipertermia e sensação de estufamento <sup>22</sup>. Nessas situações, um atendimento médico é extremamente necessário.

### **Tratamentos alternativos para idosos**

- Se for preciso utilizar fármacos antialérgicos, optar por anti-histamínicos de segunda geração (loratadina, fexofenadina), solução salina intranasal normal, ou esteróides intranasais (beclometasona, fluticasona), já que os mesmos não atravessam a barreira hematoencefálica, não gerando assim efeitos a nível de SNC <sup>23</sup>.
- Quando se utiliza benztropina ou trihexifenidil no tratamento da doença de Parkinson, pode-se optar por carbidopa ou levodopa <sup>23</sup>.

- Caso seja necessário o uso de antiplaquetários como dipiridamol e triclopídina, pode optar por terapia anti-trombótica para prevenção secundária de AVC clopidogrel, aspirina 25mg com dipiridamol 200mg de liberação prolongada <sup>23</sup>.

## REFERÊNCIAS

- 1 Barbara GW, Joseph TD, Terry L. Schwinghammer, Cecily V. DiPiro. Manual de Farmacoterapia. 9ª ed. São Paulo: Amgh editora ltda., uma parceria entre grupo a educação s.a. e mcgraw-hilleducation /2016.
- 2 UpToDate [Internet]. Anticholinergic poisoning [citado 2020 Jun 30]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/anticholinergic-poisoning?csi=cb2017e6-9015-4dd6-ba3b-f01e94dc747b&source=contentShare>.
- 3 Collamati, Agnese et al. Anticholinergic drugs and negative outcomes in the older population: from biological plausibility to clinical evidence. Aging clinical and experimental research, v. 28, n. 1, p. 25-35, 2016.
- 4 Bruton, L.L. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. 13ª ed. Rio de Janeiro. Amgh Editora Ltda. 2019.

- 5 Sathienluckana, Thanompong et al. Anticholinergic discontinuation and cognitive functions in patients with schizophrenia: a pharmacist–physician collaboration in the outpatient department. *Integrated Pharmacy Research & Practice*, v. 7, p. 161, 2018.
- 6 Bishara, Delia et al. Anticholinergic effect on cognition (AEC) of drugs commonly used in older people. *International journal of geriatric psychiatry*, v. 32, n. 6, p. 650-656, 2017.
- 7 Pfistermeister, B et al. Anticholinergic burden and cognitive function in a large German cohort of hospitalized geriatric patients. *PLoS One*, v. 12, n. 2, p. e0171353, 2017.
- 8 Hwang, Sunghee et al. Impact of anticholinergic burden on emergency department visits among older adults in Korea: A national population cohort study. *Archives of gerontology and geriatrics*, v. 85, p. 103912, 2019.
- 9 Gray SL, Anderson ML, Dublin S, et al. Cumulative Use of Strong Anticholinergics and Incident Dementia: A Prospective Cohort Study. *JAMA Intern Med.* 2015;175(3):401–407.
- 10 Pereverzev, A. P. et al. Drug-induced delirium in elderly and senile patients. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni SS Korsakova*, v. 119, n. 7, p. 120-127, 2019.
- 11 UpToDate [Internet]. Drugs believed to cause or prolong delirium or confusional states [citado em 2020 Jul 01]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/image?csi=4d209004-d89a-429c-9b78-0f853e9a2d1e&source=contentShare&imageKey=PC%2F70449>.

- 12 Drugs.com [Internet]. Atropine [Citado em 2020 Jul 16].  
Disponível em: <https://www.drugs.com/dosage/atropine.html>
- 13 Drugs.com [Internet]. Benztropine [Citado em 2020 Jul 16].  
Disponível em:  
<https://www.drugs.com/dosage/benztrapine.html>
- 14 Drugs.com [Internet]. Diphenhydramine [Citado em 2020 Jul 16]. Disponível em:  
<https://www.drugs.com/dosage/diphenhydramine.html>
- 15 Medscape [internet]. Scopolamine [citado em 2020 Jul 16].  
Disponível em:  
<https://reference.medscape.com/drug/transderm-scop-scopace-scopolamine-342057>
- 16 Drugs.com [Internet]. Trihexyphenidyl [Citado em 2020 Jul 16]. Disponível em:  
<https://www.drugs.com/dosage/trihexyphenidyl.html>
- 17 López-Álvarez J, Sevilla-Llewellyn-Jones J, Agüera-Ortiz L. Anticholinergic Drugs in Geriatric Psychopharmacology. *Front Neurosci.* 2019;13:1309. Published 2019 Dec 6.  
doi:10.3389/fnins.2019.01309
- 18 Xuereb G , Calleja T , Borg J et al. Unintentional overdose ofhyoscinehydrobromide in a youngchildBMJ Case Reports CP 2020;13:e234029.
- 19 Drugs.com [Internet]. Interactions [Citado em 2020 Jul 16].  
Disponível em: [https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug\\_list=896-0,1034-14582](https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=896-0,1034-14582)

- 20 Carnahan, R. M., Lund, B. C., Perry, P. J., Pollock, B. G., & Culp, K. R. (2006). The Anticholinergic Drug Scale as a Measure of Drug-Related Anticholinergic Burden: Associations With Serum Anticholinergic Activity. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 46(12), 1481–1486
- 21 Rudolph, J. L. (2008). The Anticholinergic Risk Scale and Anticholinergic Adverse Effects in Older Persons. *Archives of Internal Medicine*, 168(5), 508.
- 22 Broderick ED, Metheny H, Crosby B. Anticholinergic Toxicity. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

# ANTIPARKINSONIANOS

*Bianca Lira Cordeiro Tavares  
Ludmila Emilly da Silva Gomes  
Francilene Amaral da Silva*

**Classe:** neste capítulo serão priorizados os antiparkinsonianos com ação anticolinérgica.

Indicação principal: Doença de Parkinson.

**Como agem:** bloqueando os receptores muscarínicos, causando inibição das funções muscarínicas. Adicionalmente, bloqueiam os poucos neurônios simpáticos excepcionais que são colinérgicos, como os que inervam as glândulas salivares e sudoríparas <sup>1</sup>.

## Por que são potencialmente perigosos?

O tratamento para a Doença de Parkinson (DP) é direcionado ao restabelecimento da dopamina nos gânglios basais e à antagonização do efeito excitatório dos neurônios colinérgicos, restabelecendo, assim, o equilíbrio normal entre dopamina e acetilcolina <sup>1</sup>.

Sem tratamento, essa doença progride ao longo de 5-10 anos para um estado de rigidez e acinesia, na qual os pacientes não conseguem cuidar de si próprios<sup>2</sup>.

Os efeitos adversos dos medicamentos anticolinérgicos são comuns e frequentemente limitam seu uso, dentre eles os principais são a Benztropina e a Triexifenidila<sup>3,4</sup>.

A Benztropina é uma droga sintética com características estruturais e atividades similares encontradas na atropina e na difenidramina <sup>5</sup>. Seus eventos adversos podem incluir: taquicardia, obstipação, náusea, xerostomia, íleo paralítico, visão turva, disúria, retenção urinária, anidrose, insolação, hiperpirexia, aumento da temperatura corporal, confusão, desorientação, psicose induzida por drogas e alucinações visuais <sup>5,6</sup>.

Já a Triexifenidila, é um sal sintético da piperidina. Dessa forma, age inibindo diretamente o sistema nervoso parassimpático por ser um medicamento antiespasmódico. Logo, relaxa os músculos lisos por sua ação direta nos tecidos musculares e inibi indiretamente no sistema nervoso parassimpático <sup>7</sup>. Dentre seus eventos adversos estão: náusea, xerostomia, íleo paralítico, tontura, visão turva, confusão, problemas de memória, nervosismo, desorientação, dor ocular, glaucoma de ângulo fechado e pressão intraocular elevada<sup>7,8</sup>.

## **Ter cautela na dispensação se...**

Por serem considerados medicamentos potencialmente perigosos, devido às características citadas no ponto anteriormente, no momento da dispensação devem ser levadas em consideração suas contraindicações.

Tanto a Benztropina quanto a Triexifenidila apresentam como contraindicação hipersensibilidade ao medicamento que será utilizado ou a qualquer outro componente do mesmo <sup>5,7</sup>.

No caso da Triexifenidila, é contraindicada também em casos de glaucoma de ângulo fechado, obstrução intestinal, miastenia grave e acalasia, durante a gravidez o risco fetal não pode ser descartado <sup>7,9</sup>.

Deve-se ainda considerar as seguintes interações medicamentosas:

### **Benztropina<sup>5,6</sup>:**

Outros medicamentos para a doença de Parkinson;

Haloperidol, tiotrópio clozapina, glicopirrolato, tosilato de glicopirrônio, metacolina, metoclopramida, revefenacina, escopolamina, secretina humana, clorpromazina.

### **Triexifenidila<sup>7,9</sup>:**

Clorpromazina, haloperidol, prometazina, tioridazina, glicopirrolato, tosilato de glicopirrônio, metacolina, meto-

clopramida, revefenacina, escopolamina, secretina humana, tiotrópio.

### **Orientações imprescindíveis durante a dispensação**

**Benzatropina:** o paciente pode apresentar desregulação do calor corporal. Dessa forma, indica-se apresentar cautelas ao executar atividades que levem a um aumento da temperatura central, a exemplo de exercícios extenuantes, exposição a calor extremo ou desidratação <sup>5</sup>.

**Triexifenidila:** recomenda-se evitar climas quentes e durante a prática de exercícios ficar superaquecido ou desidratado. Dessa maneira, em casos de o indivíduo sofrer exposição ao sol, esse fármaco poderá promover a diminuição da transpiração e deixar a pele suscetível à insolação. Além disso, recomenda-se também evitar a práticas de atividades que necessitam de coordenação motora e o uso de bebidas alcoólicas e outros depressores do sistema nervoso central <sup>5,9</sup>.

Em caso de esquecimento de uma dose, considerar para ambos os fármacos, deve-se 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 <sup>6,8</sup>.

Em idosos, estes fármacos: não são recomendados para prevenção ou tratamento de sintomas extrapiramidais, pois pode

provocar *delirium*, demência ou comprometimento cognitivo. Além disso, se o paciente for do sexo masculino e apresentar hiperplasia prostática benigna ou sintomas no trato urinário inferior poderá apresentar diminuição ou retenção do fluxo urinário <sup>5</sup>.

### **Procurar um serviço de saúde se...**

Ao apresentar os seguintes sinais e sintomas deve-se procurar ajuda médica:

#### **Benzatropina** <sup>5,6</sup>:

Fraqueza ou rigidez muscular repentina e sinais / sintomas de discinesia tardia (estiramento da língua, careta facial / carrapatos, movimentos aleatórios das extremidades). Ou ainda caso apresente sintomas de sobredosagem que pode incluir: dor de cabeça, tonturas graves, ansiedade, confusão, dificuldade em engolir, pele quente e seca, pupilas dilatadas, pulso fraco, batimentos cardíacos irregulares, desmaios ou convulsões (convulsões).

**Triexifenidila** <sup>7,8</sup>: Este medicamento pode agravar os sintomas de discinesia tardia, logo o paciente deve relatar

movimentos musculares bruscos, estiramento da língua, caretas faciais / carrapatos, movimentos aleatórios das extremidades.

Ou ainda caso apresente sintomas de overdose que pode incluir: sonolência severa, febre, pupilas dilatadas, sensação de calor, palidez no rosto, pele e boca seca, alucinações, paranoia, agitação, convulsões ou dormência na boca, nariz ou garganta.

### **Tratamentos alternativos para idosos**

Em alguns casos, os medicamentos anticolinérgicos são úteis como monoterapia para pacientes com doença de Parkinson, com mais de 65 anos de idade e com tremor perturbador, mas sem bradicinesia ou distúrbios da marcha significativos<sup>3</sup>.

Deve-se evitar o uso de anticolinérgicos em idosos com DP e naqueles com comprometimento cognitivo significativo devido ao aumento do risco de efeitos adversos. Todos os pacientes devem ser monitorados de perto quanto a efeitos colaterais, incluindo comprometimento cognitivo, constipação e retenção urinária<sup>3</sup>.

Devido a estes riscos do uso de anticolinérgicos em idosos, recomenda-se o uso de carbidopa/levodopa como alternativa ao uso de benzotropina e triexifenidila<sup>4</sup>.

## REFERÊNCIAS

- 1 Whalen K., Finkel R., Panavelil T. A. Farmacologia Ilustrada. 6th ed. Porto Alegre: Artmed; 2016. ISBN: 978-85-8271-323-5.
- 2 Laurence H.R. Manual de Farmacologia e Terapêutica de Goodman & Gilman. 2nd ed. Porto Alegre: Artmed; 2015. 3 vol.
- 3 Initial pharmacologic treatment of Parkinson disease [Internet]. UpToDate: M. A. Spindler, D. Tarsy, H. I. Hurtig, A. F. Eichler; 2019 Nov 20 [cited 2020 Jun 29]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/initial-pharmacologic-treatment-of-parkinson-disease?csi=09179fd2-0376-4dcc-85e4-ba6ebfadfb26&source=contentShare>
- 4 Hanlon J. T., Semla T. P., Schmader K. E. Alternative Medications for Medications in the Use of High-Risk Medications in the Elderly and Potentially Harmful Drug–Disease Interactions in the Elderly Quality Measures. The American Geriatrics Society [Internet]. 2015 Nov 19 [cited 2020 Jun 27];63:e8–e18. DOI 10.1111/jgs.13807. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jgs.13807>
- 5 Benztropine Mesylate. In: Micromedex [database on the Internet]. Greenwood Village (CO): Truven Health Analytics; 2020 [cited 2020 juL 17]. Available from: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com).
- 6 Drugs.com [Internet]. 2019 Jul 3. Benztropine; [cited 2020 Jul 17]; Available from: <https://www.drugs.com/mtm/benztrapine.html>

- 7 Trihexyphenidyl Hydrochloride. In: Micromedex [database on the Internet]. Greenwood Village (CO): Truven Health Analytics; 2020 [cited 2020 juL 17]. Available from: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com).
- 8 Drugs.com [Internet]. 2019 Jul 3. Trihexyphenidyl; [cited 2020 Jul 17]; Available from: <https://www.drugs.com/mtm/trihexyphenidyl.html>
- 9 Santos L, Torriani, MS, Barros E. Medicamentos na prática da farmácia clínica. Porto Alegre: Artmed; 2013.

# BENZODIAZEPÍNICOS

*Carlos Eduardo Da Silva Carvalho  
Thais Teles De Souza  
Gabriel Martins Rodrigues de Freitas*

**Classe:** Os benzodiazepínicos (BZD) são uma classe de medicamentos que funcionam como agentes sedativos-hipnóticos<sup>1</sup>.

**Indicações principais:** Insônia crônica, insônia em curto prazo com ansiedade, despertar noturno frequente e transtornos de ansiedade<sup>1</sup>.

**Como agem:** Os BZD conferem seus efeitos através de sua ação nos receptores do tipo  $\gamma$ -amino-butírico (GABA) no sistema nervoso central (SNC), que são substratos moleculares para a regulação da vigilância, ansiedade, tensão muscular, atividade epileptogênica e funções de memória<sup>1,4</sup>.

## Por que são perigosos?

A população idosa é a que mais cresce no mundo atualmente, portanto, observa-se que o uso irracional de medicamentos nesta faixa etária é um problema crescente quando se trata da saúde em pacientes geriatras<sup>2,11,12,22</sup>. Os BZD são os

medicamentos mais frequentemente prescritos em idosos para ansiedade e insônia<sup>1</sup>. Os pacientes idosos têm uma maior suscetibilidade a efeitos colaterais cognitivos, sedação, comprometimento das habilidades de dirigir em comparação às pessoas mais jovens.

A prescrição dos BZD para pacientes idosos é recomendada somente se for indispensável, por serem considerados mais vulneráveis à ocorrência de eventos adversos, como, por exemplo, quedas (extremamente perigoso nesta faixa de idade), e por alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas associadas ao envelhecimento, acúmulo de doenças crônicas não-transmissíveis e uso de polifarmácia<sup>5,6,19</sup>.

Os BZD são medicamentos que podem causar confusão residual, portanto, é preciso evitar ao máximo o uso a longo prazo (mais de oito semanas) na população jovem ou idosa<sup>2,3,22,28</sup>. A ação psicotrópica dos BZD tem sido associada a efeitos colaterais como sonolência diurna<sup>4</sup>, que se torna de extrema periculosidade em idosos e possui seu efeito aumentado caso associado a ingestão de bebidas alcoólicas, elevando o risco de acidentes automobilísticos e domésticos<sup>15,16,17</sup>.

Tem sido observado que os BZD estão relacionados a perigos de quedas e fraturas, redução da funcionalidade<sup>9,10</sup>,

hospitalizações, deterioração funcional<sup>9,10</sup>, isolamento social, *delirium*, institucionalização, morbimortalidade que na fase geriátrica<sup>5, 6, 10</sup>. Existem evidências que o uso de BZD na população idosa pode causar declínio cognitivo, demência e doença de Alzheimer<sup>7</sup>, porém, não é possível afirmar totalmente, já que é necessário explorar se existe uma associação entre a dosagem ou a duração cumulativa da exposição aos BZDs e o declínio cognitivo<sup>27</sup>.

Há riscos de dependência química ao utilizar BZD, devido ao uso contínuo e em altas doses, cerca de um terço dos usuários a longo prazo (além de 6 meses), podem desenvolver dependência ao medicamento<sup>19,20,22</sup>. A sua retirada ou redução abrupta na vida do usuário crônico pode causar síndrome de abstinência, portanto, é importante que seja realizada com cautela<sup>7,8,15</sup>. Os BZDs devem ser retirados gradualmente se tomados por mais de quatro semanas, caso contrário, pode causar sintomas de abstinência, como: ansiedade, insônia, espasmos musculares, tensão e hipersensibilidade perceptiva<sup>7,15,24</sup>. É importante ressaltar o uso inadequado de BZD nessa faixa etária, tornando-se uma possível causa de novas internações devido a um uso crônico<sup>8, 14</sup>.

Os BZD têm como indicação terapêutica o tratamento da insônia crônica<sup>1</sup>, entretanto, seu uso contínuo apresentou mudanças nas estruturas no sono REM (estágio profundo)<sup>25, 26</sup>. No estágio do sono REM, o organismo consegue relaxar totalmente, produzindo hormônios, aumentando atividade metabólica. O uso crônico de BZD acaba induzindo a uma grave interrupção da microestrutura do sono, sendo assim prejudicial ao paciente que utiliza por tempo prolongado<sup>25</sup>.

Os barbitúricos são fármacos que possuem os mesmos problemas, como, por exemplo, o fenobarbital, sendo este perigoso aos pacientes idosos, podendo causar os mesmos danos que BZD, porém, a prescrição desses medicamentos vem diminuindo nessa faixa etária<sup>3, 21</sup>.

### **Ter cautela na dispensação se...**

É importante que o profissional farmacêutico observe as características clínicas do paciente, deste modo conseguindo identificar se a dispensação do medicamento irá prejudicar a saúde ou contribuir para o bem-estar do paciente, por essa razão é necessário observar:

- Quadro clínico em que o paciente idoso é usuário de medicamentos que atuam no SNC<sup>3</sup>.

- Se o idoso não se enquadra em caso extremamente necessário (insônia grave e transtornos de ansiedade grave) para uso do medicamento<sup>12</sup>.
- Abuso / dependência de álcool e outras drogas<sup>7</sup>.
- Se o idoso utiliza o medicamento por longa duração, podendo desenvolver dependência ao medicamento, caso interrompa de forma abrupta<sup>7,8</sup>.
- Se o paciente geriatra faz uso de outros fármacos que podem causar o efeito de depressão respiratória, como, por exemplo: os barbitúricos, os antidepressivos tricíclicos, os antagonistas dos receptores da dopamina, os opioides e os anti-histamínicos<sup>13</sup>.
- Se o paciente relatar hipersensibilidade perceptiva como fotofobia e hiperacusia<sup>18</sup>.
- Se o paciente possui um histórico de fraturas por possíveis quedas, devido que o medicamento causa sonolência diurna<sup>5,6</sup>.
- Se o paciente apresentar grau importante de prejuízo cognitivo ou Alzheimer<sup>7</sup>.

## **Orientações imprescindíveis durante a dispensação**

Os BZD de curto prazo possuem meia vida mais curta, efeitos adversos menos proeminentes e são indicados para pacientes que possuem insônia, sendo eficazes em tratamento de curta duração, visto que o uso prolongado pode produzir dependência<sup>1, 20</sup>. No caso de BZD de longo prazo, eles têm efeitos adversos mais nocivos se forem usados de maneira inapropriada, possuem indicação para insônia crônica, insônia em curto prazo com ansiedade, despertar noturno frequente e véspera de cirurgia<sup>1</sup>. Entretanto, a prescrição precisa ser reavaliada continuamente para evitar o uso prolongado. O tempo de ação dos BZD pode ser visto no Quadro 26.1.

Quadro 26.1 - Tempo de meia-vida dos principais benzodiazepínicos<sup>18,24</sup>

<b>Benzodiazepínicos</b>	Meia-vida*
Alprazolam	Ação intermediária 10-14 horas
Estazolam	Ação intermediária 10-24 horas
Lorazepam	Ação intermediária 14 horas
Temazepam	Ação intermediária 9 a 12 horas
Triazolam	Curta ação 1.5 a 5 horas
Diazepam	Longa ação 20-70 horas
Clordiazepóxido	Longa ação 24-48 horas
Clonazepam	Longa ação 17-60 horas

\*As meia-vidas listadas se referem a pacientes com funções hepática e renal normais. Em idosos pode haver um aumento nestes tempos.

As contraindicações dos medicamentos BZD de curta ação como Alprazolam, Triazolam, Lorazepam, Temazepam e Estazolam são:

- Neuroses deprimidas, reações psicóticas<sup>24</sup>;
- Hipersensibilidade aos benzodiazepínicos<sup>24</sup>;
- Intoxicação aguda por álcool<sup>24</sup>;
- Glaucoma<sup>24</sup>;

- Miastenia gravis<sup>24</sup>;
- Apneia do sono<sup>24</sup>;
- Uso de forma de dosagem injetável em prematuros (contém álcool benzílico)<sup>24</sup>;
- Uso em pacientes que utilizaram medicamentos que possam agravar o quadro de depressão respiratória<sup>24</sup>;
- No caso do alprazolam, uso concomitante com inibidores da CYP3A4 (itraconazol, cetoconazol)<sup>24</sup>;
- No caso do triazolam, medicamentos que prejudicam significativamente o metabolismo oxidativo mediado pelo citocromo P450 3A (CYP 3A), incluindo cetoconazol, itraconazol, nefazodona e vários inibidores de protease do HIV<sup>24</sup>.

As contraindicações dos medicamentos BZD de longa ação: Diazepam, Clordiazepóxido e Clonazepam.

- Hipersensibilidade aos benzodiazepínicos<sup>18</sup>;
- Intoxicação aguda por álcool<sup>18</sup>;
- Glaucoma<sup>18</sup>;
- Miastenia gravis<sup>18</sup>;
- Apneia do sono<sup>18</sup>;

- Uso em pacientes que utilizaram<sup>18</sup>; medicamentos que possam agravar o quadro de depressão respiratória<sup>18</sup>;
- Hipersensibilidade às fenotiazinas<sup>18</sup>;
- Coma, hipotensão grave, depressão grave do SNC<sup>18</sup>;
- No caso do Clonazepam, doença cardiovascular grave<sup>18</sup>.

É importante, também, verificar se o paciente idoso faz uso algum medicamento, como: barbitúricos, antidepressivos tricíclicos, antagonistas dos receptores da dopamina, opioides e anti-histamínicos<sup>13</sup>. Assim, é preciso informá-lo que estes fármacos combinados com os BZD, aumentam o efeito de sedação, com isso podem levar à depressão respiratória e aumentar o risco de morte<sup>12, 13</sup>.

No ato da dispensação de BZD é importante informar ao paciente que a retirada abrupta do medicamento pode causar abstinência<sup>7,8,15,20,22</sup>.

Destaca-se significativamente recomendar a não ingestão de bebidas alcoólicas com esse fármaco, pois o álcool é depressor do SNC podendo causar instabilidade, distorção da fala, desorientação e o aumento do risco de depressão respiratória<sup>15,18</sup>. No caso dos idosos, é importante comunicar que o uso dos BZD pode causar danos com o risco de quedas e fraturas associados a

efeitos colaterais como sonolência diurna<sup>4,19</sup>. É importante indagar e verificando a necessidade prescrever ou dispensar os medicamentos desta classe<sup>3</sup>.

Em relação a insônia, é importante a orientação sobre o controle de estímulos<sup>29</sup>:

- Ir para a cama apenas quando estiver com sono.
- Não assistir televisão, ler, comer ou se preocupar enquanto estiver na cama. Usar a cama apenas para dormir e fazer sexo.
- Sair da cama se não conseguir adormecer em 20 minutos e ir para outro cômodo. Voltar para a cama apenas quando estiver com sono.
- Definir um despertador para acordar em um horário fixo todas as manhãs, incluindo fins de semana.
- Não “tirar uma soneca” durante o dia.

### **Procurar um serviço de saúde se...**

A procura do serviço de saúde é recomendada se o paciente apresentar sinais de forte desejo ou senso de compulsão por tomar o medicamento da classe do BZD<sup>21</sup>. O uso prolongado pode causar dependência e uma pausa drástica do medicamento pode resultar no aparecimento de sintomas relacionados à abstinência:

ansiedade, insônia, espasmos musculares, tensão e hipersensibilidade perceptiva<sup>17, 21</sup>. É possível também ocorrer uma intoxicação por benzodiazepínicos, na qual o paciente com uma sobredose isolada, resultando em depressão do SNC com sinais vitais normais. A presença destes sintomas, configura-se a indicação para o paciente ser acompanhado pelo médico.

### **Tratamentos alternativos para idosos**

Quando se trata de alternativas para os BZD, relacionadas a ansiedade, a buspirona, que atua como inibidor da recaptação da serotonina e noradrenalina, pode ser considerada uma alternativa válida<sup>21</sup>.

Existem métodos como Psicoterapia cognitivo-comportamental e a Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) que tem sido amplamente utilizada na prática clínica, podendo ser considerada a psicoterapia com o mais alto nível de evidência no tratamento do transtorno de ansiedade, além de alcançar resultados semelhantes ou superiores aos dos fármacos<sup>25, 26</sup>. A melhor escolha para o tratamento de adultos é a associação psicoterapia cognitivo-comportamental com inibidores seletivos de recaptação de serotonina e os inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina<sup>21, 25, 26</sup>.

Todos os pacientes com insônia devem receber terapia para qualquer condição médica, doença psiquiátrica, abuso de substâncias ou distúrbio do sono que possa estar precipitando ou exacerbando a insônia. Eles também devem receber sugestões comportamentais gerais, particularmente conselhos sobre higiene do sono e controle de estímulos<sup>29</sup>.

A insônia de curto prazo (menos de um mês) geralmente resulta de estresse psicológico ou fisiológico. Quando a insônia aguda é grave ou associada a sofrimento substancial, sugere-se o uso a curto prazo de um BZD de ação curta ou intermediária<sup>29</sup>.

Na maioria dos pacientes com insônia crônica, a terapia de primeira linha deve ser a TCC, podendo ser combinada, no início, com o uso de medicamentos. Neste caso, devem continuar a terapia comportamental por seis a oito semanas. Nos pacientes que respondem à terapia, o medicamento pode ser diminuído enquanto se continua a terapia comportamental. Por fim, salienta-se que o tratamento prolongado apenas com medicamentos não é a melhor estratégia de tratamento para pacientes com insônia<sup>29</sup>.

## REFERÊNCIAS

- 1 Katzung, BG. Farmacologia Básica e Clínica. 13a Edição. Porto Alegre (RS). Mc Graw Hill/Artmed. 2017
- 2 Armijo A, Sánchez, MB. Influência de fatores genéticos, idade e gravidez na resposta a medicamentos J. Florez , JA Armijo , A. Mediavilla (Eds.) , Farmacologia Humana (5ª ed) , Elsevier-Masson (2008)
- 3 Viana S de SC. O uso de medicamentos potencialmente inapropriados e a ocorrência de quedas e hospitalizações em idosos ambulatoriais após condição aguda: estudo de coorte retrospectivo [Internet]. [São Paulo]: Universidade de São Paulo; 2019 [cited 2020 Jul 17]. Available from: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5169/tde-2910-2019-103540/>
- 4 Rudolph U, Crestani F, Benke D, Brünig I, Benson JA, Fritschy JM, et al. Benzodiazepine actions mediated by specific  $\gamma$ -aminobutyric acid(A) receptor subtypes. Nature. 1999 Oct 21;401(6755):796–800
- 5 Hansen RN, Boudreau DM, Ebel BE, Grossman DC, Sullivan SD. Sedative hypnotic medication use and the risk of motor vehicle crash. Am J Public Health. 2015 Aug 1;105(8):e64–9. Available from: <https://ajph.aphapublications.org/doi/10.2105/AJPH.2015.302723>
- 6 Markota M, Rummans TA, Bostwick JM, Lapid MI. Benzodiazepine Use in Older Adults: Dangers, Management, and Alternative Therapies [Internet]. Vol. 91, Mayo Clinic

- Proceedings. Elsevier Ltd; 2016 [cited 2020 Jul 17]. p. 1632–9. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.07.024>
- 7 Picton JD, Brackett Marino A, Lovin Nealy K. Benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly [Internet]. Vol. 75, American Journal of Health-System Pharmacy. American Society of Health-Systems Pharmacy; 2018 [cited 2020 Jul 19]. p. e6–12. Available from:  
<https://academic.oup.com/ajhp/article/75/1/e6/5101926>
  - 8 García BA, Roqueta C, Martínez-Fernández MI, Colprim D, Puertas P, Miralles R. Prescripción de benzodiazepinas en el anciano en diferentes niveles asistenciales: Características y factores relacionados. Rev Esp Geriatr Gerontol [Internet]. 2014 Jan [cited 2020 Jul 19];49(1):24–8. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0211139X13000644>
  - 9 Bell CM, Fischer HD, Gill SS, Zagorski B, Sykora K, Wodchis WP, et al. Initiation of benzodiazepines in the elderly after hospitalization. J Gen Intern Med. 2007 Jul;22(7):1024–9
  - 10 Frighetto L, Marra C, Bandali S, Wilbur K, Naumann T, Jewesson P. An assessment of quality of sleep and the use of drugs with sedating properties in hospitalized adult patients. Health Qual Life Outcomes [Internet]. 2004 Mar 24 [cited 2020 Jul 17];2(1):17. Available from:  
<http://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7525-2-17>
  - 11 Madhusoodanan S, Bogunovic OJ. Safety of benzodiazepines in the geriatric population [Internet]. Vol. 3, Expert Opinion on

- Drug Safety. 2004 [cited 2020 Jul 17]. p. 485–93. Available from:  
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14740338.3.5.485>
- 12 Terán-Álvarez L, González-García MJ, Rivero-Pérez AL, Alonso-Lorenzo JC, Tarrazo-Suárez JA. Prescripción potencialmente inadecuada en pacientes mayores grandes polimedicados según criterios «STOPP». *Semergen*. 2016 Jan 1;42(1):2–10. Available from:10.1016/j.semerg.2014.10.018
- 13 Guimarães FS. Hipnóticos e ansiolíticos. In: Fuchs, F. D, Wannmacher, L. *Farmacologia clínica: Fundamentos da terapêutica racional*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p.711-727
- 14 Kurlawala Z, Roberts JA, McMillan JD, Friedland RP. Diazepam Toxicity Presenting as a Dementia Disorder. *J Alzheimer's Dis* [Internet]. 2018 Nov 23 [cited 2020 Jul 17];66(3):935–8. Available from:  
<https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=ios-press&doi=10.3233/JAD-180745>
- 15 Lader M. Benzodiazepine harm: How can it be reduced? *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2014 Feb [cited 2020 Jul 17];77(2):295–301. Available from:  
<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2125.2012.04418.x>
- 16 Dassanayake T, Michie P, Carter G, Jones A. Effects of benzodiazepines, antidepressants and opioids on driving: A systematic review and meta-analysis of epidemiological and experimental evidence. *Drug Saf* [Internet]. 2011 [cited 2020

Jul 19];34(2):125–56. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21247221/>

- 17 Maxwell HG, Dubois S, Weaver B, Bédard M. The additive effects of alcohol and benzodiazepines on driving. *Can J Public Heal* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2020 Jul 19];101(5):353–7. Available from: <https://europepmc.org/articles/PMC6973881>
- 18 Medscape [homepage na internet]. Diazepam, Clordiazepóxido e Clonazepam. [Acesso em: 24 de jun de 2020].
- 19 Naloto, Daniele Cristina Comino et al. Prescrição de benzodiazepínicos para adultos e idosos de um ambulatório de saúde mental. *Ciência & Saúde Coletiva* [online]. 2016, v. 21, n. 4. <<https://doi.org/10.1590/1413-81232015214.10292015>>. ISSN 1678-4561. <https://doi.org/10.1590/1413-81232015214.10292015>.
- 20 Ferreira filha, M., O.; Dias, M., D. ; Andrade, F., B.; Lima, E., A., R., Ribeiro, F., F.; Silva, M., S., S. A terapia comunitária como estratégia de promoção á saúde mental: o caminho para o empoderamento. *Rev. Eletr. Enf.* V.11, n. 4, p.964- 70. 2009. Disponível em: 10.5216/ree.v11i4.33252.
- 21 Crocco EA, Jaramillo S, Cruz-Ortiz C, Camfield K. Pharmacological Management of Anxiety Disorders in the Elderly [Internet]. Vol. 4, *Current Treatment Options in Psychiatry*. Springer; 2017 [cited 2020 Jul 18]. p. 33–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28948135/>
- 22 Substance Abuse and Mental Health Services, Administration on Aging. *Older Americans Behavioral Health – Issue Brief 5: Prescription Medication Misuse and Abuse among Older*

Adults. Website: National Council on Aging. 2012. Disponível em: <https://www.ncoa.org/resources/issue-brief-5-prescription-medication-misuse-and-abuse-among-older-adults/>.

- 23 O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. Critérios STOPP / START para prescrições potencialmente inapropriadas em idosos: versão 2. *Age Age*. Mar 2015; 44 (2): 213-8. doi: 10.1093 / envelhecimento / afu145. Epub 2014 16 de outubro. Revisão. PubMed PMID: 25324330; PubMed Central PMCID: PMC4339726.
- 24 Medscape [homepage na internet]. Alprazolam, Triazolam, Lorazepam, Temazepam e Estazolam. [Acesso em: 24 de jun de 2020].
- 25 Manconi M, Ferri R, Miano S, Maestri M, Bottasini V, Zucconi M, et al. Sleep architecture in insomniacs with severe benzodiazepine abuse. *Clin Neurophysiol* [Internet]. Available from: 10.1016/j.clinph.2017.03.009
- 26 Levitan Michelle N., Chagas Marcos H. N., Crippa José A. S., Manfro Gisele G., Hetem Luiz A. B., Andrada Nathalia C. et al. Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento do transtorno de ansiedade social. *Rev. Bras. Psiquiatr.* [Internet]. 2011 Sep [cited 2020 July 25]; 33( 3 ): 292-302. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-44462011000300014&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462011000300014&lng=en).
- 27 Zhang Y, Zhou X, Meranus DH, Wang L, Kukull WA. Benzodiazepine use and cognitive decline in elderly with normal cognition. *Alzheimer Dis Assoc Disord*.

2016;176(1):100–106. Available from:  
10.1097/WAD.0000000000000099

- 28 Palhares H, Saad AC, Zilberman M, Poyares D, Marques ACPR, Ribeiro M, Laranjeira RR, Andrada NC. Diretriz para Abuso e Dependência de Benzodiazepínicos. 2013;(8-9). Disponível em:

[https://diretrizes.amb.org.br/\\_DIRETRIZES/abuso\\_e\\_dependencia\\_de\\_benzodiazepinicos/files/assets/common/downloads/publication.pdf](https://diretrizes.amb.org.br/_DIRETRIZES/abuso_e_dependencia_de_benzodiazepinicos/files/assets/common/downloads/publication.pdf)

- 29 Bonnet M. H. & A D. L. Behavioral and pharmacologic therapies for chronic insomnia in adults. Uptodate, 2020. Disponível em:

[https://www.uptodate.com/contents/behavioral-and-pharmacologic-therapies-for-chronic-insomnia-in-adults?sectionName=medications&topicRef=97867&anchor=H10&source=see\\_link#H3](https://www.uptodate.com/contents/behavioral-and-pharmacologic-therapies-for-chronic-insomnia-in-adults?sectionName=medications&topicRef=97867&anchor=H10&source=see_link#H3).

# HIPNÓTICOS NÃO-BENZODIAZEPÍNICOS

*Evyllen M. C. Soares*

*Fernando H. O. de Almeida*

*Moisés Dantas Cartaxo de Abreu Pereira*

**Classe:** Hipnóticos “Z”: Eszopiclone, Zaleplon e o Zolpidem.

**Indicação principal:** Utilizados para a insônia.

**Como agem:** promove o aumento da atividade do ácido gama-aminobutírico (GABA) o qual se liga ao receptor GABAA, promovendo inibição do Sistema Nervoso Central (SNC).

## Por que são perigosos?

Os efeitos adversos desta classe possuem uma conotação clínica mais significativa para idosos. Dentre os principais, temos: agitação, pesadelos, alucinações<sup>1,2</sup> e parassomia (distúrbio caracterizado por movimentos anormais durante o sono). Promovem sonolência e diminuem o desempenho para ações durante o dia <sup>1,3</sup>, o que aumenta o risco de quedas. Em idosos, este fato possibilita maiores chances de ocasionar fraturas, devido sua estrutura óssea ser mais frágil quando comparados com os adultos<sup>2-5</sup>. Ainda, comprometimento cognitivo<sup>2-6</sup> e a amnésia anterógrada<sup>1, 2</sup>, que é a memória falha e/ou perda da memória recente.

Para reduzir os problemas, faz-se necessário, evitar, sempre que possível (ou utilizar pelo menor tempo), o uso dos hipnóticos (drogas Z - agonistas dos receptores não benzodiazepínicos), pois apresentam eventos adversos parecidos com os dos benzodiazepínicos em idosos (*delirium*, quedas, fraturas<sup>7</sup>).

### **Ter cautela na dispensação se**

São medicamentos sujeitos a controle especial, e como podem causar dependência só devem ser dispensados com retenção de receita. É imprescindível ter cautela nos seguintes casos: depressão, doenças hepáticas, dependência de drogas, glaucoma e disfunção renal<sup>8</sup>. Há ainda a necessidade de se observar as interações medicamentosas (Quadro 28.1).

Quadro 28.1 – Importantes interações medicamentosas relacionadas aos hipnóticos não benzodiazepínicos<sup>9,12</sup>:

<b>Hipnóticos Z</b>	<b>Outros medicamentos</b>	<b>Efeito</b>
Eszopiclone, Zaleplon e Zolpidem	Afentanil, hidromorfona, butorfanol, hidrocodona, levorpanol, pentazocina, meperidina, metadona, remifentanil, fentanil, morfina, nalbufina, oxibato de sódio, oxicodeona, oximorfona, sufentanil, tapentadol, tramadol	Sedação profunda, depressão respiratória, coma, podendo levar até a morte e hipotensão <sup>9, 10, 11</sup> .
Eszopiclon	Atazanavir, boceprevir, cetoconazol, saquinavir, claritromicina, ritonavir, deslavidina, itraconazol, fosamprenavir, telaprevir, idelalisibe, mibefradil, nefazodona, nelfirnavir, posaconazol e voriconazol	São potentes inibidores CYP450 3A4, promovem o aumento das concentrações plasmáticas devido aumento do tempo de meia vida, aumentando os riscos das reações adversas
Eszopiclone, Zaleplon e Zolpidem	Alprazolam, aripiprazol, clonazepam, duloxetina, difenidramina, lorazepam, escitalopram, quetiapina, gabapentina, pregabalina, propoxifeno, sertralina e trazodona	Tontura, sonolência, confusão e dificuldade de concentração <sup>9, 10, 12</sup> .
Eszopiclon	Bupropiona	Desencadeia em convulsões, causa agitação, ansiedade e insônia.
Zaleplon	Propoxifeno	Aumenta os efeitos colaterais, como tontura sonolência,

		confusão e dificuldade de concentração podendo levar até a morte <sup>9,10</sup> .
--	--	--

### **Orientações imprescindíveis durante a dispensação**

Os hipnóticos “Z”, causam inibição do Sistema Nervoso Central, logo é imprescindível que os pacientes que fazem uso desses medicamentos não consumam álcool ou outros depressores do SNC<sup>13</sup>.

Não tomar o medicamento com estômago cheio, pois pode atrasar a ação do mesmo. Ingerir 30 minutos antes de dormir, respeitando sempre um mesmo horário. De preferência, tomar o medicamento sempre quando estiver pronto para dormir na sequência<sup>14</sup>.

### **Procurar um serviço de saúde se...**

Aparecer esses sinais e sintomas: sonolência, fadiga, dor de cabeça, pesadelos, náuseas, distúrbios gastrointestinais, tontura com perda de equilíbrio. Estão relacionados com efeitos adversos considerados mais graves em idosos <sup>15</sup>.

## Tratamentos alternativos para idosos

Os efeitos adversos dos hipnóticos não benzodiazepínicos geralmente são semelhantes aos associados aos benzo-diazepínicos. No entanto, os riscos de comportamentos complexos relacionados ao sono e o comprometimento residual na manhã seguinte têm sido cada vez mais reconhecidos, e os não-benzo-diazepínicos não devem ser considerados mais seguros do que outros hipnóticos *per se*<sup>16</sup>. Por exemplo, um estudo constatou que o zolpidem foi responsável por 12% de todas as visitas ao departamento de emergência por eventos adversos a medicamentos relacionados a medicamentos psiquiátricos nos Estados Unidos no período de 2009 a 2011, e 21% de todas essas visitas envolvendo adultos com idade  $\geq 65$  anos<sup>18</sup>.

Os idosos, devido a redução do metabolismo, estão mais susceptíveis a reações adversas dos medicamentos. Tendo em vista que os hipnóticos “Z” são prescritos para o tratamento da insônia e sabendo-se que os idosos geralmente estão polimedicados, as alternativas melhores seriam terapias não farmacológicas, entre elas a terapia cognitiva comportamental, com oito sessões que relaciona a higiene do sono, terapia de controle de estímulo e relaxamento, e a terapia comportamental bre-ve com quatro sessões que utiliza principalmente controle de estímulos e a restrição do sono<sup>11, 16, 17</sup>.

A restrição do sono limita o tempo total permitido na cama, o que inclui cochilos e outros períodos de sono fora da cama, aumentando a vontade de dormir<sup>16,17</sup>.

Higiene do Sono são ações que promovem o melhoramento do sono. Por exemplo: dormir o tempo necessário para se sentir descansado; manter um horário regular de sono; não forçar o sono; evitar bebidas com cafeína depois do almoço, alcoólicas no final da tarde; não fumar na parte da noite; reduzir a luminosidade do quarto; antes de dormir evitar mexer em celulares; resolver preocupações antes de dormir; fazer exercícios regularmente e evitar cochilos fora da hora de dormir<sup>16, 17</sup>.

Já no Controle de Estímulos, os pacientes devem seguir algumas orientações como: só devem ir para a cama quando estiverem com sono e não é permitido usar a cama para ler e comer. Se não consegue dormir, deve sair da cama e realizar uma atividade relaxante como ouvir música e retornar quando estiver com sono<sup>16,17</sup>. Técnicas de relaxamento também podem ser implementadas antes de cada período de sono<sup>16,17</sup>.

A Terapia Cognitiva é realizada com um terapeuta onde o paciente aprende a lidar com a ansiedade e pensamentos catastróficos, estabelecendo expectativas realistas referentes à insônia e à necessidade de dormir<sup>16,17</sup>.

## REFERÊNCIAS

- 1 Gunja, N. The Clinical and Forensic Toxicology of Z-drugs. *Journal of Medical Toxicology*. v. 9, p. 155–162 (2013). <https://doi.org/10.1007/s13181-013-0292-0>
- 2 Gunja, N. In the Zzz Zone: The Effects of Z-Drugs on Human Performance and Driving. *Journal of Medical Toxicology*. v. 9, p. 163–171, 2013. <https://doi.org/10.1007/s13181-013-0294-y>
- 3 Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, & Neubauer DN Adverse Effects of Hypnotic Medications. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. v. 13, n. 6, 2015.
- 4 Reves N, Perlman A, Geron L. K, Asaly A, & Matok I. Z-drugs and risk for falls and fractures in older adults-a systematic review and meta-analysis. *Age and Ageing*, v. 47, n. 2, p. 201–208, 2018.
- 5 Johnson, C. F. et al. Benzodiazepine and z-hypnotic prescribing for older people in primary care:a cross-sectional population-based study. *British Journal of General Practice*, London, v. 66, n.647, p. 410-415, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27114208/>>. Acesso em: 01 jun. 2020. <https://doi.org/10.3399/bjgp16X685213>
- 6 Davies J, Rae T. C, Montagu L. Long-term benzodiazepine and Z-drugs use in England: a survey of general practice. *British Journal of General Practice*, v. 67, n. 662, 2017. <https://doi.org/10.1007/s13181-013-0292-0>

- 7 American Geriatrics Society Beers Criteria. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. Journal of the American Geriatric Society, Nova Jersey, v. 67, n.4, p.674-694, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30693946/>>. Acesso em: 14 de Julho de 2020.
- 8 Sukys-Claudino, L. et al. Novos sedativos hipnóticos. Revista Brasileira de Psiquiatria, São Paulo, v. 32, n. 3, p. 288-293, 2010. Disponível em:<[https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S15164446201000300014&script=sci\\_abstract&tlng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S15164446201000300014&script=sci_abstract&tlng=pt)>. Acesso em: 29 Jun. 2020. <https://doi.org/10.1590/S151644462010000300014>.
- 9 Wang J. S, Devane C. L. Pharmacokinetics and Drug Interactions of the Sedative Hypnotics. Psychopharmacol Bull. v. 37, n. 1, p. 10-29, 2003.
- 10 Hesse L. M, Moltke L. L. V, Greenblatt D. J. Clinically Important Drug Interactions With Zopiclone, Zolpidem and Zaleplon. CNS Drugs. v. 17, n. 7, p. 513-532, 2003.
- 11 Mcmillan J. M, Aitken E, Holroyd-Leduc J.M. Management of insomnia and long-term use of sedative-hypnotic drugs in older patients. CMAJ. v. 185, n. 17, p. 1499-1505, 2013.
- 12 Divoll M, Greenblatt DJ, Lacasse Y, Shader RI Benzodiazepine overdose: plasma concentrations and clinical outcome. Psychopharmacology (Berl) v. 73, p. 381-383, 1981.
- 13 Pressman M. P. Sleep driving: Sleepwalking variant or misuse of z-drugs?. Sleep Medicine Reviews. v. 15, p. 285-292, 2011.

- 14 Lozicki A. P. A Drug-by-Drug Guide to Treating Insomnia. Medscape. 2019. Acesso em: 01/07/2020, disponível em: [https://www.medscape.com/viewarticle/908761#vp\\_3](https://www.medscape.com/viewarticle/908761#vp_3).
- 15 Glass J, Lanctot K. L, Hermann N, Sproule B. A, Busto U. E. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ*. v. 331, v. 7526, p. 1169, 2005. <https://doi.org/10.3399/bjgp16X685213>.
- 16 Bonnet M. H. & A D. L. Behavioral and pharmacologic therapies for chronic insomnia in adults. Uptodate, 2020. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/behavioral-and-pharmacologic-therapies-for-chronic-insomnia-in-adults?sectionName=medications&topicRef=97867&anchor=H10&source=see\\_link#H3](https://www.uptodate.com/contents/behavioral-and-pharmacologic-therapies-for-chronic-insomnia-in-adults?sectionName=medications&topicRef=97867&anchor=H10&source=see_link#H3).
- 17 Winkelman, J. W. Overview of the treatment of insomnia in adults. Uptodate. 2019. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-insomnia-in-adults?search=behavioral-and-pharmacologic-therapies-for-chronic-insomnia-in%20adults&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&us\\_age\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-insomnia-in-adults?search=behavioral-and-pharmacologic-therapies-for-chronic-insomnia-in%20adults&source=search_result&selectedTitle=2~150&us_age_type=default&display_rank=2) . Acesso em: 27/07/2020.
- 18 Hampton LM, Daubresse M, Chang HY, Alexander GC, Budnitz DS. Emergency department visits by adults for psychiatric medication adverse events. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(9):1006-1014. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.436

# ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS

*Ana Maria de Araújo Campelo  
Lailla Yasmin Pereira  
Walleri Christini Torelli Reis*

**Subclasse:** Aminas terciárias e aminas secundárias<sup>1</sup>.

**Indicações principais:** Depressão, ataques de pânico, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de estresse pós-traumático, bulimia nervosa, dor crônica, como cefaleia e neuropatia<sup>1</sup>.

**Como agem:** Inibem a recaptação da serotonina (SERT) e, em menor intensidade, da noradrenalina (NET), bloqueando os receptores muscarínicos-M<sub>1</sub>, histamínico-H<sub>1</sub> e alfa-adrenérgicos<sup>1, 2</sup>.

## Por que são perigosos?

Os antidepressivos tricíclicos (ADTs) são indicados para diversas comorbidades e, por atuarem em diversos receptores, podem causar diversos efeitos adversos <sup>1, 2, 3</sup>. Todos os ADTs são perigosos em sobredosagem, podendo ser fatais em doses consideravelmente baixas, tal como 10 vezes a dose diária<sup>1, 4</sup>. A

overdose de ADTs pode causar morbidade e convulsões anticolinérgicas<sup>1</sup>.

Os tricíclicos são potencialmente cardiotoxicos, sendo um dos efeitos causados a hipotensão ortostática, devido ao bloqueio dos receptores alfa-adrenérgicos<sup>1, 2, 5</sup>. Os ADTs também podem levar ao prolongamento do intervalo QT, alterações na frequência cardíaca e na condução intracardíaca, podendo resultar em morte súbita<sup>1</sup>. Além disto, os ADTs são agentes antiarrítmicos da classe 1A que, como o exemplo da quinidina, em doses terapêuticas diminuem moderadamente a condução intraventricular e em doses elevadas, podem causar bloqueio grave de condução e arritmias ventriculares<sup>6</sup>. Em uma meta-análise, verificou-se um risco aumentado de fratura em usuários de ADTs, comparado aos não usuários<sup>11</sup>. Esse risco persistiu mesmo após ajustes dos fatores de risco mais importantes, como idade, comorbidades e medicamentos<sup>13</sup>.

Os efeitos anticolinérgicos dos ADTs ocorrem através do bloqueio dos receptores muscarínicos de acetilcolina, podendo provocar taquicardia, aumento da pressão intraocular, confusão e *delirium*<sup>1, 4</sup>. Um estudo de coorte com 3434 pacientes com 65 anos ou mais, evidenciou que o uso de medicamentos anticolinérgicos, incluindo os ADTs, esteve associado a possível desenvolvimento

de demência, presente em 23,2% dos pacientes, destes 79,9%, manifestaram doença de Alzheimer<sup>10</sup>.

Já os efeitos causados pelo bloqueio dos receptores de histamina-H<sub>1</sub> são a sonolência, sedação, ganho de peso, confusão e *delirium*<sup>1</sup>. Os ADTs também reduzem o limiar convulsivo, aumentando assim a probabilidade de convulsões. Pacientes previamente diagnosticados com epilepsia devem obter uma atenção especial. Este risco está diretamente relacionado ao nível sérico, doses mais altas e em sobredoses<sup>1,4</sup>.

Em consequência de os ADTs apresentarem muitos efeitos colaterais no início do tratamento, é comum a dificuldade de adesão aos mesmos, principalmente, ao tempo de latência para início dos seus efeitos terapêuticos<sup>13,14</sup>.

### **Ter cautela na dispensação se...**

Os principais medicamentos da classe dos ADT são a Amitriplina, Clomipramina, Desipramina, Doxepina, Imipramina e Nortriptilina. A Paroxetina, mesmo sendo da classe dos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS), se enquadra nos ADTs<sup>16</sup>. As principais contraindicações com esses medicamentos ocorrem com a associação dos seguintes fármacos (Quadro 28.1):

Aumento do Intervalo QT: Disopiramida, Ibutilida, Indapamida, Pentamidina, Pimozida, Procainamida, Quinidina, Sotalol<sup>8</sup>. Aumento dos níveis de serotonina: Isocarboxazida, Fenelzina, Procarbazina, Safinamida, Selegilina, tranylcypromine e o Linezolida somente com a amoxapina<sup>8</sup>.

Quadro 28.1 - Medicamentos que causam risco de Toxicidade com ADTs<sup>8,9</sup>.

<b>Antidepressivo</b>	<b>Aumento da exposição ao antidepressivo e da toxicidade*</b>
Amitriplina	Dronedarona
Clomipramina	Tioridazina, Dronedarona, Artemeter, Lumefantrina
Desipramina	Tioridazina, Dronedarona, Flibanserina, Lomitapida, Eleglustato
Doxepina	Lefamulina, Tioridazina, Eleglustato
Imipramina	Dronedarona, Eleglustato, Tioridazina
Nortriptilina	Dronedarona, Tioridazina

\*Aumento da exposição do antidepressivo devido à diminuição da sua depuração levando um risco de toxicidade por meio da alteração do metabolismo das enzimas hepáticas CYP2D6 ou CYP3A4.

## **Orientações imprescindíveis durante a dispensação**

Por agir em muitos receptores, sendo possível causar diversos efeitos adversos, é importante que o paciente busque acompanhamento médico ou farmacêutico, durante a vigência da terapia, caso perceba qualquer sinal e/ou sintoma atípico.

A respeito dos efeitos cardiovasculares e anticolinérgicos, é essencial o monitoramento da pressão arterial, efeitos comportamentais, peso corporal, frequência cardíaca e a realização de um eletrocardiograma a cada aumento ou redução da dose<sup>7</sup>.

Com relação aos efeitos anti-histamínicos, é recomendado bochecho frequente com água ou consumo de cubos de gelo para amenizar o efeito de boca seca<sup>7</sup>. Também é recomendado ao paciente a ingestão de 2 a 3 litros de água, para evitar retenção urinária e dieta rica em fibras, para evitar constipação<sup>7</sup>.

Por fim, aconselha-se ao paciente o uso de protetor e evitar exposição à luz solar, de modo a prevenir possíveis reações de fotossensibilidade. O uso de cafeína e bebidas alcoólicas também deve ser evitado<sup>2,7</sup>

Vale ressaltar, que o tratamento com essa classe não deve ser suspenso abruptamente. A redução deve ser realizada gradualmente, conforme protocolo previamente pré-estabelecido.

O medicamento só deve ser suspenso abruptamente em casos de eventos adversos graves que coloquem em risco a vida do paciente<sup>1</sup>.

Nesse contexto, os profissionais da saúde desempenham papel fundamental na orientação do usuário de antidepressivos<sup>15</sup>, realizando intervenções como educação e monitoramento do paciente, promoção da adesão, recomendação ou alterações na medicação<sup>15</sup>, visando assim, uma terapia medicamentosa segura e efetiva<sup>14</sup>.

Nesse contexto, os profissionais da saúde (em destaque, farmacêuticos) desempenham papel fundamental na orientação do usuário de antidepressivos, realizando intervenções como educação e monitoramento do paciente, recomendação ou alterações na medicação e principalmente, promoção da adesão<sup>15</sup>, pois é necessário tomar o medicamento conforme prescrito, e não conforme a necessidade, esperando-se que até quatro ou mais semanas tenham decorrido após a obtenção de uma dose terapêutica para que a resposta ocorra, visando assim, uma terapia medicamentosa segura e efetiva<sup>1,14</sup>.

### **Procurar um serviço de saúde se:**

O paciente deve procurar atendimento médico se surgirem efeitos cardíacos como: Síncope, palpitações, dispneia ao esforço, falta de ar ou dor no peito<sup>1</sup>.

Efeitos anticolinérgicos: Visão turva, constipação, boca seca, taquicardia, retenção urinária e crise ocular em pacientes com glaucoma de ângulo fechado<sup>1</sup>.

Efeitos anti-histamínicos: Sedação, aumento do apetite, ganho de peso, confusão e delírio<sup>1</sup>.

Outros efeitos colaterais: Disfunção sexual, transpiração intensa, sonolência, tremor, náuseas, hepatite aguda, convulsões<sup>1</sup>.

Caso o paciente tenha outro sinal ou sintoma não citado é indicado que interrompa o uso do ADT e informar imediatamente o seu médico ou ao seu farmacêutico.

### **Tratamentos alternativos para idosos**

Em casos de efeitos colaterais intoleráveis, os ADTs devem ser substituídos por: Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRSs), Inibidores da Recaptação de Serotonina e da Noradrenalina (ISRSNs) ou por outras classes de antidepressivos a depender das características do paciente e indicação<sup>1</sup>.

## REFERÊNCIAS

- 1 Michael Hirsch, et. al. Tricyclic and tetracyclic drugs: Pharmacology, administration, and side effects. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [Internet]. 2020. [citado 28 Jun 2020]. Disponível em: <https://www.uptodate.com>
- 2 Rang, H.P.; Dale, M.M.; Ritter, J.M. Farmacologia. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- 3 Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J. Psychopharmacology* 2008; 22(4): 343-3961 [citado 28 jun 2020]. Disponível em: [doi:10.1177/0269881107088441](https://doi.org/10.1177/0269881107088441)
- 4 Nelson JC. Tricyclic and tetracyclic drugs. In: The American Psychiatric Association Publishing Textbook of Psychopharmacology. Schatzberg AF, Nemeroff CB (Eds), American Psychiatric Association Publishing, Arlington. 2017. (5):305.
- 5 Arana, GW, Rosenbaum, JF. Handbook of Psychiatric Drug Therapy: Antidepressant drugs. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
- 6 Moreno RA, Moreno DH, Soares MB. Psicofarmacologia de antidepressivos. *Rev. Bras. Psiquiatr.* [Internet]. 1999 maio [citado 2020 em 27 de julho]; 21 (Supl. 1): 24-40. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-44461999000500006>

- 7 Santos, Luciana dos; et. al. Medicamentos na Prática da Farmácia Clínica. São Paulo: Artmed; 2013.
- 8 Clomipramina, Nortriptilina, Imipramina, Amoxapina, Protiptilina, Trimipramina, Desipramina, Doxepina, Paroxetina. In: Interactions [Internet]. Greenwood Village (CO): Truven Health Analytics; 2017 [citado 28 jun 2020]. Disponível em:  
<https://reference.medscape.com/drugs/antidepressants-tcas>
- 9 Drugs.com. Amitriptyline and Perphenazine [Internet]; 2020 Mar [citado 28 jun. 2020]. Disponível em:  
<https://www.drugs.com/ppa/amitriptyline-and-perphenazine.html>
- 10 Gray SL, Anderson ML, Dublin S, et al. Uso Cumulativo de Anticolinérgicos Fortes e Demência por Incidente: Um Estudo de Coorte Prospectivo. JAMA Intern Med. 2015; 175(3): 401–407. [citado 30 jun 2020] Disponível em:  
[doi:10.1001/jamainternmed.2014.7663](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.7663)
- 11 Wu Q, et. al. Tricyclic antidepressant use and risk of fractures: a meta-analysis of cohort and case-control studies. J Bone Miner Res. 2013; 28(4):753-63. [citado 30 jun 2020] doi:  
[10.1002/jbmr.1813](https://doi.org/10.1002/jbmr.1813).
- 12 Harold N Rosen, MD. Drugs that affect bone metabolism. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [Internet]. [citado 30 jun 2020] Disponível em:  
<https://www.uptodate.com>
- 13 Ribeiro Aline Granada, Cruz Ligiane Paula da, Marchi Kátia Colombo, Tirapelli Carlos Renato, Miasso Adriana Inocenti.

Antidepressivos: uso, adesão e conhecimento entre estudantes de medicina. Ciênc. saúde coletiva [Internet]. 2014 Jun [citado 2020 Jul 09]; 19 (6): 1825-1833. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232014196.06332013>.

- 14 Sophie J. Bordson, Rabia S. Atayee, Joseph D., Brookie M. Best. Tricyclic Antidepressants: Is Your Patient Taking Them? Observations on Adherence and Unreported Use Using Prescriber-Reported Medication Lists and Urine Drug Testing. Pain Medicine [Internet]. 2014 mar [citado 2020 Jul 09]; 15 (3): 355–363. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/pme.12300>
- 15 Rubio-Valera M, Serrano-Blanco A, Magdalena-Belío J, et al. Effectiveness of pharmacist care in the improvement of adherence to antidepressants: a systematic review and meta-analysis. Ann Pharmacother. 2011;45(1):39-48. Disponível em: [doi:10.1345/aph.1P429](https://doi.org/10.1345/aph.1P429)
- 16 American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc, 67: 674-694. Disponível em: [doi:10.1111/jgs.15767](https://doi.org/10.1111/jgs.15767)

# ANTIPSIÓTICOS

*Evyllen Myllena Cardoso Soares  
Larissa Figueiredo Pacheco  
Rodrigo Silveira Pinto*

**Subclasse:** Típicos (de 1ª geração) e atípicos (de 2ª geração)<sup>1,2</sup>.

**Indicações principais:** Tratamento de esquizofrenia, demência, mania, depressão maior e *delirium*<sup>3,4</sup>.

**Como agem:** Bloqueia os receptores da dopamina D<sub>2</sub> pós-sináptico<sup>3</sup>.

## Por que é perigoso?

Acredita-se que todos os medicamentos antipsicóticos tenham eficácia comprovável, porém diferem nos perfis de efeitos colaterais, tanto individualmente quanto entre os antipsicóticos de primeira geração (típicos) e segunda geração (atípicos)<sup>1</sup>.

A diferença entre a 1ª e 2ª geração dos antipsicóticos, evidência que a geração mais recente é a que possui maior incidência de acatisia (transtorno de movimento relacionado ao sistema motor), rigidez, bradicinesia (lentidão anormal dos movimentos voluntários), tremor e reações distônicas agudas que constituem sintomas extrapiramidais<sup>1</sup>. Tais medicamentos têm o

potencial de interferir na transmissão da dopamina pelo trato nigroestriatal, que está envolvido no controle do movimento muscular, produzindo sintomas semelhantes aos observados na doença de Parkinson<sup>1</sup>.

Os antipsicóticos de primeira geração causam efeitos adversos como, discinesia tardia (causa movimentos involuntários repetitivos), hiperprolactinemia<sup>5, 6</sup>. Em contrapartida, os de segunda geração causam efeitos adversos metabólicos relacionados como, hipotensão, sedação, sintomas anticolinérgicos, efeitos cardíacos, cardiomiopatias, cataratas e disfunção sexual e ganho de peso<sup>1,6</sup>.

Ambos antipsicóticos causam efeitos adversos graves como: síndrome neuroléptica maligna (caracterizada pelo estado mental alterado, rigidez muscular, hipertermia e hiperatividade autonômica, podendo levar à morte.) e prolongamento do intervalo QT<sup>1,5,6</sup>.

Tendo em vista, tudo que foi citado acima devido ao uso de antipsicóticos, eles são considerados medicamentos potencialmente perigosos para os idosos, devido aos seus efeitos adversos<sup>6</sup>. Estudos relatam que idosos com demência tratados com esses medicamentos possuem um risco maior de morte, de eventos cerebrovasculares e hiperglicemia<sup>2, 6</sup>. Só devem ser

utilizados neste grupo para o tratamento da esquizofrenia, nas doses mais baixas efetivas possíveis, e o paciente deve ser monitorado ao longo do tratamento<sup>2</sup>.

### **Ter cautela na dispensação se...**

Os medicamentos antipsicóticos como os de primeira geração e de segunda geração, não devem ser dispensados nos seguintes casos: Infecções Hospitalares graves, Doença de Parkinson, depressão grave do sistema nervoso central, supressão de medula óssea, doença cardíaca ou hepática grave e glaucoma<sup>8</sup>.

A clorpromazina, um antipsicótico sedativo, pode ser usado em pacientes com psicose e insônia<sup>1</sup>.

- O haloperidol está associado a um menor risco de síndrome metabólica e pode ser selecionado para paciente com diabetes, hiperlipidemia ou obesidade<sup>1</sup>.
- Pacientes com insônia podem se beneficiar do antipsicótico sedativo<sup>1</sup>.
- Pacientes com diabetes devem evitar medicamentos com alto risco de ganho de peso e efeitos metabólicos<sup>1</sup>.
- Pacientes com problema cardíaco conhecido ou que tomam medicamentos que prolongam o intervalo QT deve receber

preferencialmente um antipsicótico com um perfil cardíaco mais favorável<sup>1</sup>.

- Pacientes com hipertensão podem se beneficiar com antipsicótico de efeito hipotensor<sup>1</sup>.

Concomitante as recomendações citadas anteriormente, recomenda-se atenção a possíveis interações medicamentosas que podem ocorrer com os medicamentos de primeira e segunda geração, no Quadro 29.1.

Quadro 29.1 - Interações medicamentosas dos principais antipsicóticos<sup>9</sup>.

<b>Antipsicóticos</b>	<b>Outros medicamentos</b>	<b>Efeito</b>
Medicamento antipsicóticos de primeira geração.		
Haloperidol	Amiodarona, Azitromicina, Amitriptilina, Cloroquina, Clorpromazina, Quetiapina, Fluconazol, Nortriptilina, Risperidona.	Pode aumentar o risco de um ritmo cardíaco irregular que pode ser grave e potencial fatal.
Haloperidol	Bupropiona	Pode aumentar o risco de convulsões e aumentar os níveis sanguíneos de haloperidol.
Haloperidol	Carbamazepina	Pode diminuir as concentrações séricas de

		haloperidol
Haloperidol	Clozapina	Pode potencializar os efeitos adversos da clozapina na função cardiovascular
Haloperidol	Codeína	Pode resultar em sedação, depressão respiratória, coma e morte
<b>Medicamento antipsicóticos de segunda geração.</b>		
Risperidona	Bupropiona	risco de causar convulsões relacionado à dose.
Risperidona	Codeína	Pode resultar em sedação, depressão respiratória, coma e morte.
Risperidona	Amiodarona e Cloroquina	Pode aumentar o risco de um ritmo cardíaco irregular que pode ser grave e potencialmente fatal
Risperidona	Metoclopramida	Pode aumentar a frequência e a gravidade das reações extrapiramidais

## **Orientações imprescindíveis na dispensação**

Em casos de o medicamento possuir forma farmacêutica em comprimido, deve ser retirado da embalagem apenas quando estiver pronto para ingerir. Remova o comprimido cuidadosamente, retirar apenas o papel alumínio, não empurrar, pois pode danificar o comprimido. Não reparta e nem mastigue o comprimido<sup>9</sup>.

Evitar ingerir bebidas alcoólicas, pois o álcool pode aumentar os efeitos colaterais dos antipsicóticos como tontura, sonolência e dificuldade de concentração<sup>7</sup>.

## **Procurar um serviço de saúde se...**

Os idosos que usam antipsicóticos possuem uma maior probabilidade de acidentes vasculares cerebrais, com o risco de AVC maior nas primeiras semanas de tratamento, com o aparecimento dos sinais e sintomas que devem ficar em alerta como: confusão mental, alteração na visão, dor de cabeça súbita, formigamento na face e alterações de equilíbrio<sup>10,2</sup>.

Tratamentos de antipsicóticos de primeira geração causam um prolongamento do intervalo QTc cuja hipótese de que isso ocorra através da inibição direta do canal retificador cardíaco de potássio causando um retardo cardíaco, o que prolonga o processo

de repolarização ventricular, podendo levar assim a aumenta o risco arritmias potencialmente letais<sup>1</sup>.

Já tratamentos com antipsicóticos de segunda geração, são associados ao risco de causar infecções como pneumonia e levar a um aumento de risco de fraturas de quadril em idosos com demência<sup>11, 12</sup>.

A SNM, é geralmente caracterizada pela presença de rigidez e hipertermia, após a administração de antipsicóticos, podendo se desenvolver dentro de quatro semanas do início ao tratamento, além de outros sintomas como a sudorese profusa, tremor, incontinência, alterações do estado mental, mudanças na frequência cardíaca, pressão arterial e leucocitose<sup>13</sup>. Sintomas como estes, pode haver semelhança com os extrapiramidais, que tem como sinais a presença de parkinsonismo, ganho de peso, discinesia tardia, distonia, sedação, acatisia e rigidez muscular<sup>9</sup>.

### **Tratamentos alternativos para idosos**

Para casos de *delirium*, o uso a curto prazo de antipsicóticos como haloperidol, deve ser restrito a indivíduos que são considerados de riscos para si ou para outros<sup>14</sup>. Para caso de esquizofrenia, não utilizar medicamentos com efeitos

anticolinérgicos como clorpromazina, devido aos efeitos adversos que podem causar ao paciente<sup>9, 14</sup>.

Caso todas as abordagens farmacológicas falhem, ou em casos de complicações comportamentais da demência, se utiliza em baixas doses medicamentos como risperidona ou quetiapina, pelo menor tempo de duração possível<sup>14</sup>.

## REFERÊNCIAS

- 1 Jibson MD. First-generation and Second-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and side effects. [Internet] Uptodate, 2020. [cited 2020 Jun 29] Available from: <https://www.uptodate.com>
- 2 Boushra M, Nagalli S. Neuroleptic Agent Toxicity. StatPearls [Internet]. [cited 2020 Jul 14] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554608/>
- 3 Brunton LL, et al. Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 11<sup>a</sup> Edição. Porto Alegre (RS): Mc Graw Hill/Artmed, p. 477-514 2010.
- 4 Tagarakis GI, Voucharas C, Tsolaki F, et al. Ondasetron versus haloperidol for the treatment of postcardiotomy delirium: a prospective, randomized, double-blinded study. J Cardiothorac Surg. 2012;7:25. Published 2012 Mar 21. doi:10.1186/1749-8090-7-25

- 5 Khan BA, Perkins AJ, Campbell NL, et al. Preventing Postoperative Delirium After Major Noncardiac Thoracic Surgery-A Randomized Clinical Trial. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(12):2289-2297. doi:10.1111/jgs.15640
- 6 By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(4):674-694. doi:10.1111/jgs.15767
- 7 Warrington SJ, Ankier SI, Turner P. Evaluation of possible interactions between ethanol and trazodone or amitriptyline. *Neuropsychobiology*. 1986;15 Suppl 1:31-37. doi:10.1159/000118284
- 8 Santos L, et. al. (Org.). Medicamentos na prática da farmácia clínica. Porto Alegre: Artmed, 2013
- 9 Haloperidol & Risperidone (2020) In Medscape: Adverse events (WebMD LLC) [electronic version]. Available from: Haldol, Haldol Decanoate (haloperidol) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more cited: 25 Jun 2020.
- 10 Sacchetti E, Turrina C, Valsecchi P. Cerebrovascular accidents in elderly people treated with antipsychotic drugs: a systematic review. *Drug Saf*. 2010;33(4):273-288. doi:10.2165/11319120-000000000-00000
- 11 Trifirò G, Gambassi G, Sen EF, et al. Association of community-acquired pneumonia with antipsychotic drug use in elderly patients: a nested case-control study. *Ann Intern Med*.

2010;152(7):418-W140. doi:10.7326/0003-4819-152-7-201004060-00006

- 12 Jalbert JJ et.al. Antipsychotic use and the risk of hip fracture among older adults afflicted with dementia. *J Am Med Dir Assoc* 2010; 11:120-7.
- 13 Velamoor R. Neuroleptic malignant syndrome: A neuro-psychiatric emergency: Recognition, prevention, and management. *Asian J Psychiatr*. 2017;29:106-109. doi:10.1016/j.ajp.2017.05.004
- 14 Hanlon JT, Semla TP, Schmader KE. Alternative Medications for Medications in the Use of High-Risk Medications in the Elderly and Potentially Harmful Drug-Disease Interactions in the Elderly Quality Measures. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(12):e8-e18. doi:10.1111/jgs.13807
- 15 Tanen, D. Neuroleptic Malignant Syndrome. *MSD Manual Professional Version*, 2019. Available from: <https://www.msmanuals.com/en-pt/professional/injuries-poisoning/heat-illness/neuroleptic-malignant-syndrome>. cited 2020 Jul 27

# ALFA-AGONISTAS CENTRAIS E ANTAGONISTAS ALFA-1

*Maria Luiza da Silva  
Aline de Jesus Santos*

**Classe:** agonistas alfa 2 de ação central (clonidina e metildopa) e os antagonistas alfa 1 (doxazosina, prazosina e terazosina).

**Indicações principais:** são medicamentos utilizados no tratamento da hipertensão arterial e no caso dos alfabloqueadores (antagonistas Alfa-1) também são utilizados no tratamento da hiperplasia prostática benigna (HPB)<sup>1,2</sup>.

**Como agem:** os medicamentos agonistas Alfa 2 centrais reduzem os estímulos simpáticos do Sistema Nervoso Central (SNC), já os medicamentos antagonistas Alfa-1 bloqueiam seletivamente os receptores Alfa-1, de modo reversível<sup>2</sup>.

## Por que são perigosos?

Os receptores Alfa-1 e Alfa-2 são subunidades dos receptores metabotrópicos adrenérgicos. Os agentes alfa-agonistas de ação central agem através do estímulo dos receptores  $\alpha_2$  que estão envolvidos nos mecanismos simpatoinibitórios. Os efeitos bem definidos dessa classe são: diminuição da atividade

simpática e do reflexo dos barorreceptores, contribuindo para bradicardia relativa e hipotensão notada em ortostatismo; discreta diminuição da RVP e no débito cardíaco; redução dos níveis plasmáticos de renina e retenção de fluidos<sup>3</sup>.

Já os medicamentos alfabloqueadores agem como antagonistas competitivos dos  $\alpha$ 1-receptores pós-sinápticos, levando a redução da resistência vascular periférica sem maiores mudanças no débito cardíaco<sup>3</sup>.

São eficazes na HPB devido ao relaxamento do músculo liso no colo da bexiga, na cápsula da próstata e na uretra prostática<sup>2</sup>.

Ambas as classes de medicamentos podem causar hipotensão ortostática ou hipotensão postural. Desta forma, são perigosas para a população idosa porque acentuam o risco de queda<sup>1</sup>.

A queda surge como um importante agravamento à saúde do idoso e ameaça a manutenção de sua capacidade funcional, pois está associada a restrição na mobilidade, fraturas, hospitalização, depressão, perda de autonomia, institucionalização, declínio da condição de saúde e morte. Assim, este evento, apesar muitas vezes ser considerado como normal na terceira idade, constitui um problema de saúde pública, pois além das fraturas, de alta prevalência em idosos, gera outras consequências como,

diminuição da qualidade de vida, medo de andar e perda da capacidade de realização de tarefas do dia a dia, sendo uma das principais causas de hospitalização e morte em geriatria<sup>4,5</sup>.

Além da hipotensão ortostática, o alfa-agonistas de ação central possuem um alto risco de causar efeitos adversos no Sistema Nervoso Central (SNC) e também podem causar bradicardia. Desta forma, não devem ser utilizados como tratamento de rotina da hipertensão arterial<sup>1,6</sup>.

Os alfabloqueadores apresentam efeito hipotensor discreto como monoterapia e mostram uma contribuição favorável na melhora da sintomatologia relacionada à HPB<sup>3</sup>. Devido ao risco de causar hipotensão ortostática e bradicardia, também não são recomendadas para tratamento de rotina da hipertensão e se o paciente apresentar histórico de síncope. Devem ser consideradas alternativas com melhor risco-benefício<sup>1, 6</sup>.

Outros efeitos adversos, que podem estar relacionados com a hipotensão ortostática, também devem ser considerados (Quadro 30.1).

Quadro 30.1 - Principais efeitos adversos por medicamento

<b>Fármaco</b>	<b>Principais efeitos adversos</b>
Clonidina	Boca seca, fadiga e risco de efeito rebote com a sua descontinuação <sup>3,7</sup>
Metildopa	Anemia hemolítica, disfunção hepática, distúrbio do sono, febre, tontura e sedação <sup>3,8</sup>
Doxazosina	Dor de cabeça, fadiga, mal-estar e tontura <sup>7,9</sup>
Prazosina	Boca seca, dor de cabeça, fadiga, tonturas e sonolência <sup>7,9</sup>
Terazosina	Astenia, dor, dor de cabeça e tontura <sup>7,9</sup>

### **Ter cautela na dispensação se...**

Para realizar a dispensação desses medicamentos é importante que o farmacêutico colete algumas informações do paciente e faça uma análise cuidadosa para investigar situações que contraindiquem o uso como alergias, interações medicamentosas e comorbidades que podem aumentar o risco de efeitos adversos relacionados.

- Clonidina: doença cardíaca ou doença arterial coronariana grave, distúrbio do ritmo cardíaco, batimentos cardíacos lentos, pressão arterial baixa, histórico de ataque cardíaco ou derrame, doença renal ou histórico de ataque cardíaco ou derrame, e doença renal. Além de possuírem interações com outros anti-hipertensivos como alguns antagonistas

beta-adrenoreceptores, como o atenolol e o propranolol por exemplo<sup>9</sup>.

- Metildopa: contraindicada em caso de doença hepática ativa, feocromocitoma e porfiria. Apresentam interação medicamentosa com betabloqueadores (aumento do efeito da metildopa), ferro e pseudoefedrina (diminuem o efeito da metildopa), Haloperidol (a metildopa pode aumentar o efeito e/ou toxicidade desse medicamento) e inibidores das monoamina oxidase (MAO) que tem uso concomitante altamente contraindicado<sup>8</sup>.
- Doxazosina: contraindicado se o paciente apresentar bloqueio no trato digestivo (estômago ou intestino), constipação grave, doença hepática ou pressão baixa<sup>9</sup>.
- Prazosina: contraindicado para menores de 18 anos e em casos de pressão arterial baixa, especialmente se for decorrente do uso do medicamento<sup>9</sup>. Esse medicamento possui interação medicamentosa com outros medicamentos para controle da pressão arterial e medicamentos para disfunção erétil (inibidores da PDE-5)<sup>10</sup>.
- Terazosina: contraindicada em caso de histórico de câncer de próstata, podendo precisar de ajuste de dose ou testes especiais para tomar o medicamento com segurança<sup>9</sup>. A

administração concomitante com outros agentes anticanais hipertensivos (por exemplo os antagonistas de canais de cálcio, inibidores da ECA e diuréticos) pode ocasionar hipotensão acentuada<sup>10</sup>.

### **Orientações imprescindíveis durante a dispensação**

Considerando que os efeitos adversos mais graves causados por todos esses medicamentos é a hipotensão ortostática/postural e que, principalmente nos idosos, essa reação pode trazer muitas complicações na qualidade de vida por aumentar o risco de queda, é importante que o paciente seja orientado a reconhecer os sintomas e tomar alguns cuidados como:

- Levantar-se devagar para reduzir a tontura e mover-se lentamente de uma posição deitada para a de pé. Além disso, ao sair da cama, deve-se sentar-se na beirada da cama por um minuto antes de se levantar<sup>11</sup>.
- Levantar a cabeceira da cama para ajudar a combater os efeitos da gravidade<sup>11</sup>.
- Ter cuidado ao subir e descer escadas<sup>11</sup>.
- Evitar o consumo de bebidas alcoólicas<sup>8, 9</sup>.

- Monitorar frequentemente a pressão arterial, sendo essencial medir a pressão arterial na posição ortostática e em decúbito<sup>1, 2</sup>.

O paciente deve ser orientado e auxiliado para manter uma boa adesão aos medicamentos. Sendo importante destacar que não se deve aumentar e nem reduzir a dose ou interromper o tratamento. No caso da clonidina, por exemplo, a retirada abrupta do medicamento pode resultar em hipertensão por rebote<sup>3, 9</sup>.

Devido a confusão mental que esses medicamentos podem causar é desaconselhado certas atividades que requerem atenção e coordenação motora, como operar máquinas e dirigir. Para pacientes que fazem uso da metildopa é importante que façam a suplementação da dieta com vitamina B12 e folato<sup>8</sup>.

### **Procurar um serviço de saúde se...**

O paciente precisa ser orientado para procurar atendimento médico se apresentar algum sinal de reação alérgica, efeito adverso grave ou muito incômodo. É importante considerar as características dos medicamentos e as particularidades dos pacientes, de uma forma geral oriente a procurar o serviço de saúde nas seguintes situações:

- Caso apresente algum sintoma relacionado a hipotensão postural/ortostática: tontura, confusão mental, sonolência, sensação de desmaio ou até mesmo o próprio desmaio<sup>11</sup>;
- Apresentar pulso inferior a 60 batimentos por minuto, principalmente se houver tonturas, fraquezas, falta de energia ou desmaios<sup>12</sup>;
- Reações alérgicas: urticárias, dermatites de contato, inchaços em partes do corpo entre outros<sup>9</sup>;
- Boca seca e dor de cabeça também podem ser considerados efeitos adversos, então é importante procurar orientação para fazer a devida investigação<sup>9</sup>.

### **Tratamentos alternativos para idosos**

Como esses medicamentos não são anti-hipertensivos de primeira linha, há alternativas mais benéficas para o tratamento da hipertensão em idosos, tanto para os agonistas Alfa-2 (clonidina e metildopa) quanto para os antagonistas Alfa-1 (doxazosina, prazosina e terazosina). Por exemplo, os diuréticos tiazídicos, os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), os bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), os bloqueadores de canal de cálcio em monoterapia ou em combinação são alternativas terapêuticas que apresentam

maiores benefícios. Já para tratamento da HPB, caso se faça o uso de antagonistas Alfa-1, a tansulosina e a alfuzosina parecem possuir vantagens<sup>13,14</sup>.

## REFERÊNCIAS

- 1 Oliveira MG, Amorim WW, Oliveira CRB, Coqueiro HL, Gusmão LC, Passos LC. Consenso brasileiro de medicação potencialmente inadequada para idosos. *Geriatr Gerontol Aging*. 2016. 10(4):168-181. [acesso em 21 de Jul de 2020]; Disponível em: <<http://www.ggaging.com/details/397/pt-BR>>.
- 2 Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman*. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019. 1744p [acesso em 23 de jul de 2020]; Disponível em: <<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580556155/cfi/0!/4/2@100:0.00>>.
- 3 Sociedade Brasileira de Cardiologia. VII Diretrizes brasileiras de hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2016; 107(3 Supl.3):1-83.
- 4 Luzardo AR, Júnior NFP, Medeiros M, Wolkers PCB, Santos SMA. Repercussões da hospitalização por queda de idosos: cuidado e prevenção em saúde. *Revista Brasileira de Enfermagem [Internet]*. 2018 [acesso em 27 de julho de 2020]; 71( Suppl 2 ): 763-769. Disponível em: <[https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-71672018000800763&script=sci\\_arttext&tlng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-71672018000800763&script=sci_arttext&tlng=pt)>.

- 5 Rezende CP, Gaede-Carrillo MRG, Sebastião ECO. Queda entre idoso no Brasil e sua relação com o uso de medicamentos: revisão sistemática. Cadernos de Saúde Pública [Internet] 2012 [acesso em 27 de julho de 2020]; 28( 12 ): 2223-2235. Disponível em: <[https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X2012001400002&script=sci\\_arttext&tlng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X2012001400002&script=sci_arttext&tlng=pt)>.
- 6 The American Geriatrics Society. Apgs beers criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. JAGS. 2019; 00:1–21.
- 7 Sider 4.1: Side Effect Resource [internet]. Efeitos colaterais. [acesso em 21 de Jul de 2020]. Disponível em: <<http://sideeffects.embl.de/se/?page=2>>.
- 8 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional. 2ª ed. Brasília. Ministério da Saúde; 2010. (Série B. Textos Básicos de Saúde).
- 9 Drugs.com [internet]. Clonidine, Doxazosin, Prazosin, Terazosin [acesso em 10 de Jul de 2020]. Disponível em: <<https://www.drugs.com/>>.
- 10 Campana EMG, Lemos CC, Magalhães MEC, Brandão AA, Brandão AP. Interações e associações medicamentosas no tratamento da hipertensão – Bloqueadores alfa-adrenérgicos e vasodilatadores diretos. Rev Bras Hipertens vol.16. [acesso em 10 de Jul de 2020]; Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/16-4/09-interacoes.pdf>>.

- 11 Drugs.com [Internet]. Orthostatic hypotension [acesso em 24 de julho de 2020]. Disponível em:  
<<https://www.drugs.com/cg/hypotension.html>>.
- 12 Drugs.com [Internet]. Bradycardia. [acesso em 10 de julho de 2020]. Disponível em: <<https://www.drugs.com/health-guide/bradycardia.html>>.
- 13 Hume AL, Quilliam BJ, Goldman R, Eaton C, Lapane KL. Alternatives to potentially inappropriate medications for use in e-prescribing software: triggers and treatment algorithms. *BMJ Qual Saf.* 2011 Oct. 20(10):875-84. [acesso em: 29 de julho de 2020]; Disponível em:  
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21719560/>>
- 14 Scott GN, Cupp M., Potentially Harmful Drugs in the Elderly: Beers List and More. *Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter.* 2007;23(9):230907.

# NIFEDIPINA

*Bruno Vinicius da Silva Moura  
Aline de Jesus Santos*

**Classes:** Bloqueador de canais de cálcio/Vasodilatador /Diidropiridina<sup>1</sup>.

**Indicações principais:** hipertensão, angina<sup>1</sup>.

**Como agem:** Atua inibindo o influxo transmembranar de íons extracelulares de cálcio através das membranas celulares do músculo liso cardíaco e vascular sem alterar as concentrações séricas de cálcio. Isso resulta na inibição da contração desses músculos, dilatando as artérias coronárias e sistêmicas principais<sup>2</sup>.

## **Por que é perigosa?**

A nifedipina (liberação imediata), de acordo com os critérios de Beers, é identificada como um medicamento potencialmente inadequado para idosos e deve ser evitado em pacientes com 65 anos ou mais (independente do diagnóstico ou condição) devido ao seu potencial de causar hipotensão e risco de precipitar isquemia do miocárdio<sup>3</sup>. Além disso, há outros efeitos adversos (Quadro 31.1) que podem causar riscos de

hospitalização ou danos permanentes nos idosos, que estão descritos no quadro abaixo.

Quadro 31.1 – Efeitos adversos graves associados ao uso da nifedipina

<b>Sistema nervoso central</b>	
Tontura, nervosismo, distúrbios de equilíbrio, câimbras musculares, tremores <sup>3</sup>	Aumentam o risco de quedas e fraturas, sendo a fratura do fêmur a que mais preocupa, uma vez que pode levar à perda da capacidade de andar.
<b>Sistema gastrointestinal</b>	
Náuseas <sup>2</sup>	Pode causar perda de apetite, e caso haja vômitos, há risco de desidratação.
Constipação <sup>2</sup>	Pode dar origem a fecaloma, e interromper o trânsito intestinal.
<b>Sistema cardiovascular</b>	
Edema periférico <sup>2</sup>	Pode dificultar a locomoção de idosos. Além disso, o edema mediado por bloqueador dos canais de cálcio pode levar os médicos a prescrever diuréticos, especialmente diuréticos de alça, que aumentam a polifarmácia e podem causar danos em pacientes sem hipervolemia <sup>3</sup> .
Arritmia ventricular <sup>1</sup>	Pode ocasionar parada cardíaca, que pode levar à morte súbita do idoso.
Isquemia miocárdica <sup>3</sup>	Pode ocasionar ataque cardíaco, que dependendo do dano causado, pode ser fatal.
Hipotensão <sup>3</sup>	Pode ocasionar um desmaio, com risco de queda, o que pode levá-lo a precisar de uma hospitalização.

Mesmo que os perigos da nifedipina de liberação imediata sejam bem descritos, essas preparações permanecem em uso clínico generalizado. A queda rápida da pressão, um dos efeitos adversos desse medicamento, pode comprometer a perfusão cerebral e miocárdica com consequências dramáticas. Existem numerosos relatos de casos na literatura de tais eventos após a administração de cápsulas sublinguais de nifedipina, incluindo relatos de isquemia cerebrovascular, hipotensão grave, infarto agudo do miocárdio, distúrbios de condução, sofrimento fetal e morte. Apesar de não haver grandes ensaios clínicos randomizados mostrando a frequência desses efeitos adversos, foi recomendado que o uso de formulações de liberação instantânea de nifedipina no tratamento da hipertensão seja totalmente proibido ou severamente restrito<sup>4</sup>.

### **Ter cautela na dispensação se...**

A dispensação desse medicamento deve ocorrer através de uma análise cuidadosa para investigar as contraindicações importantes como em casos de hipersensibilidade a esse medicamento ou outros bloqueadores dos canais de cálcio, e em casos de choque cardiogênico. Além disso, a preparação de

liberação imediata (sublingual ou oral) não é indicado para hipertensão urgente ou emergente<sup>2</sup>.

As cápsulas de nifedipina também não devem ser usadas: para tratar ataques de dor no peito quando eles ocorrem; para a redução aguda da pressão arterial; para o controle da hipertensão essencial; ser administradas uma ou duas semanas após o infarto do miocárdio; e devem ser evitadas no contexto da síndrome coronariana aguda (quando o infarto pode ser iminente)<sup>5</sup>.

O farmacêutico também deve questionar o paciente se ele utiliza outros medicamentos para investigar interações medicamentosas que possam trazer riscos de complicações, uma vez que um total de 492 drogas podem interagir com a nifedipina<sup>2</sup>. Entre as interações relevantes podemos destacar:

- Clopidogrel: pode resultar em diminuição do efeito antiplaquetário e aumento do risco de eventos trombóticos<sup>1</sup>.
- Digoxina: pode resultar em toxicidade da digoxina (náusea, vômito, arritmia) e aumento do risco de bloqueio cardíaco completo<sup>1</sup>.
- Epirrubicina: pode resultar em aumento do risco de insuficiência cardíaca<sup>1</sup>.

- Lacosamida: pode resultar em bloqueio AV, bradicardia, e taquiarritmia ventricular<sup>1</sup>.

O uso simultâneo de nifedipina e indutores da enzima hepática/intestinal CYP3A4 pode reduzir significativamente a eficácia desse medicamento. Os principais medicamentos associados a essa ação, são: carbamazepina, fosfenitoína, oxcarbazepina, fenitoína, primidona, rifapentina, erva-de-São-João, clobazam, enzalutamida, nafcilina, pioglitazona, rifabutina, rufinamida, tiopental, dexametasona, etravirina, nevirapina, fenobarbital, prednisona, rifampicina, topiramato<sup>1</sup>.

### **Orientações imprescindíveis durante a dispensação**

É importante orientar o paciente que ele deve engolir o medicamento inteiro, podendo ser utilizado com ou sem alimentos no caso do comprimido de liberação rápida<sup>2</sup>, já a formulação de liberação prolongada, deve ser ingerida com o estômago vazio<sup>1</sup>.

Não se deve ingerir bebidas alcoólicas enquanto se está fazendo uso da nifedipina<sup>3</sup>. Além disso, informe o paciente que ele deve evitar atividades que exijam coordenação até que os efeitos do medicamento sejam percebidos, pois o mesmo pode causar tonturas, azia, náusea ou dor de cabeça (especialmente com

formulações de liberação imediata). É importante também o aconselhar contra a interrupção repentina do medicamento, o médico deve ser consultado antes disso<sup>1</sup>.

A forma de liberação prolongada contém lactose, portanto, pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento<sup>2</sup>.

Caso o paciente necessite realizar alguma cirurgia, deve ser informado ao médico ou dentista que o mesmo está tomando esse medicamento<sup>2</sup>. Também é importante salientar que, antes do paciente começar a tomar nifedipina, ele deve informar o seu médico ou farmacêutico se tiver:

- Alergia a nifedipina, a outros bloqueadores dos canais de cálcio, ou tiver outras alergias<sup>6</sup>;
- DPOC grave (doença pulmonar obstrutiva crônica)<sup>6</sup>;
- Doença renal<sup>6</sup>;
- Insuficiência cardíaca congestiva<sup>6</sup>;
- Se tomar outros medicamentos, especialmente antibióticos ou antifúngicos, antidepressivo, medicamentos para o coração ou pressão arterial ou medicamentos para tratar o HIV / AIDS ou hepatite C<sup>6</sup>.

Oriente o paciente que evite levantar-se muito rápido de uma posição sentada ou deitada, pois ele pode se sentir tonto, o ideal é levantar-se devagar apoiando-se em algo firme, a fim de se evitar uma queda<sup>6</sup>. Ademais, oriente-o que: caso perca uma dose, tome-a assim que se lembrar; se estiver próximo da hora da próxima dose, pule a dose em falta e tome a próxima no horário regular; não duplique a dose para recuperar o atraso<sup>2</sup>.

### **Procurar um serviço de saúde se ...**

O paciente precisa ser orientado para procurar atendimento médico se apresentar algum sinal de reação alérgica a esse medicamento, como urticária, respiração difícil, inchaço do rosto, lábios, língua ou garganta<sup>2</sup>.

Além das reações alérgicas, é importante procurar ajuda médica se tiver batimento cardíaco acelerado ou irregular; desmaios; alterações da visão; dor no peito ou uma sensação pesada; piora da angina; sintomas de um ataque cardíaco (como dor no peito / maxilar / braço esquerdo, falta de ar, sudorese incomum); um sentimento tonto, como se fosse desmaiar; dor que se espalha para a mandíbula ou ombro, náusea, sudorese, sensação de mal-estar geral; inchaço nos tornozelos ou pés; dor de estômago; icterícia (amarelecimento da pele ou olhos)<sup>2, 6</sup>.

## Tratamentos alternativos para idosos

Bloqueador de canais de cálcio diidropiridina de ação prolongada (por exemplo, anlodipina) <sup>7</sup>.

## REFERÊNCIAS:

- 1 Nifedipine. In: Micromedex [database on the Internet]. Greenwood Village (CO): Truven Health Analytics; 2020 [acesso em 28 jun 2020]; Disponível em: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com).
- 2 Medscape [Internet]. Nifedipine dosing, indications, interactions, adverse effects and more; [acesso em 18 Jun 2020]; disponível em: <https://reference.medscape.com/drug/procardia-xl-nifedipine-342378>
- 3 Up to date [Internet]. Nifedipine: drug information; [acesso em 13 jul 2020]; disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/major-side-effects-and-safety-of-calcium-channel-blockers>
- 4 Burton TJ, Wilkinson IB. The dangers of immediate-release nifedipine in the emergency treatment of hypertension. *Journal of Human Hypertension* 2008; 22: 301–302. <http://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002324>.
- 5 Oliveira MG, Amorim WW, Oliveira CRB, Coqueiro HL, Gusmão LC, Passos LC. Consenso brasileiro de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos. *Geriatr Gerontol*

Aging. 2016; 10(4):168-81. [acesso em 21 de Jul de 2020].  
Disponível em: <http://www.ggaging.com/details/397/pt-BR>

- 6 Drugs.com [Internet]. Nifedipine overview. [acesso em 30 Jun 2020]. Disponível em:  
<https://www.drugs.com/nifedipine.html>.
- 7 Hanlon JT, Semla TP, Schmader KE. Alternative Medications for Medications in the Use of High-Risk Medications in the Elderly and Potentially Harmful Drug–Disease Interactions in the Elderly Quality Measures. *Drugs & Pharmacology* 2015; 63: e8–e18. <http://doi.org/10.1111/jgs.13807>

# AMIODARONA

*Bianca Lira Cordeiro Tavares  
Ravena Melo Ribeiro da Silva*

**Classe:** Antiarrítmica classe III

**Indicações principais:** é um antiarrítmico indicado no tratamento fibrilação atrial e taquicardia ventricular<sup>1,4</sup>.

**Como age:** atua bloqueando dos canais de potássio prolongando o potencial de ação e o período refratário<sup>1,4</sup>.

## Por que é perigosa?

O uso da amiodarona tem sido associado a uma alta toxicidade, podendo ser fatal<sup>1, 2</sup>. A maioria desses eventos estão relacionados ao maior tempo da terapia<sup>1,5</sup>. Estima-se que a prevalência das reações adversas no primeiro ano seja de 15% e a longo prazo esse valor aumente para 50%<sup>4</sup>.

As reações adversas podem envolver diversos sistemas orgânicos, como descritos abaixo 1, 5:

- Reações dermatológicas: Síndrome Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica;

- Reações hepáticas: hepatite sintomática, cirrose e insuficiência hepática;
- Reações respiratórias: toxicidade pulmonar, derrame pleural;
- Reações endócrinas: Síndrome da Secreção Inadequada de Hormônios Antidiuréticos;
- Reações neurológicas: neuropatia periférica.
- Reações cardiovasculares: hipotensão, bloqueio atrioventricular, disritmia cardíaca, arritmia ventricular, parada sinusal e intervalo QT prolongado, insuficiência cardíaca congestiva, torsades de pointes;
- Reações oftalmológicas: opacidades da córnea, degeneração macular, cegueira, neuropatia óptica tóxica;
- Reações gastrointestinais: pancreatite;
- Reações hematológicas: distúrbio da coagulação, trombocitopenia, agranulocitose;
- Reações renais: insuficiência renal.

### **Ter cautela na dispensação se...**

As contraindicações para o uso da amiodarona envolvem pacientes que apresentem choque cardiogênico, síndrome do nódulo sinusal, bradicardia sinusal acentuada, bloqueio

atrioventricular de segundo ou terceiro grau e síncope relacionada à bradicardia (sem marca-passo). Além disso, é contra-indicado para lactantes e pacientes com hipersensibilidade conhecida ao medicamento ou a qualquer um de seus componentes, incluindo iodo<sup>1,2,4,5</sup>.

### **Categoria de risco na gravidez (FDA): D<sup>2</sup>.**

A amiodarona é um potente inibidor do metabolismo hepático e renal de vários medicamentos, com isso deve-se considerar as seguintes interações medicamentosas: <sup>1, 4</sup>

- Antiarrítmicos da classe Ia, cisaprida, fluoroquinolonas, loratadina, pimizida, citalopram, sotalol, teofilina, tioridazina, haloperidol, claritromicina, eritromicina, antifúngicos azólicos: aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes* ou parada cardíaca);
- Fentanil, inibidores de protease, digoxina, betabloqueadores, diltiazem, verapamil: aumento do risco de hipotensão, bradicardia ou parada sinusal;
- Varfarina: aumento do risco de sangramento;

- Sinvastatina, atorvastatina, lovastatina: aumento das suas respectivas concentrações plasmáticas, podendo resultar em miopatia ou rabdomiólise;
- Fenitoína: aumento da concentração plasmática da fenitoína, podendo resultar em ataxia, hiperreflexia, nistagmo ou tremor;
- Clonazepam: aumento da concentração plasmática do clonazepam, podendo resultar em confusão, fala arrastada ou incontinência urinária noturna;
- Lidocaína: aumento da concentração plasmática da lidocaína, podendo resultar em arritmia cardíaca, convulsões ou coma;
- Rifampicina: diminuição dos níveis e efeitos da amiodarona;
- Colchicina, doxobubicina, ciclosporina, flecainida, sildenafil, alcaloides da ergotamina, midazolam, triazolam: esses fármacos têm aumento dos seus níveis e efeitos;
- Clopidogrel: diminuição dos seus respectivos níveis e efeitos.

## **Orientações imprescindíveis durante a dispensação**

Recomenda-se aos pacientes o acompanhamento regular para avaliar se há precisão da utilização contínua do fármaco, a eficácia do medicamento, a adequação da dose, os efeitos adversos e as possíveis interações medicamentosas <sup>6</sup>.

Dosagens até 300mg por dia, estão associadas com a redução de efeitos adversos pulmonares. Sendo assim, recomenda-se a manutenção a logo prazo de até 200mg por dia <sup>6</sup>.

Esse medicamento deve ser utilizado juntamente com as refeições<sup>1, 2</sup>.

O paciente deve usar protetor solar, roupas de proteção e evitar bronzamento artificial devido ao potencial de fotossensibilidade e descoloração da pele<sup>1,3</sup>.

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 <sup>3</sup>.

Caso o paciente tenha feito uso de bebidas alcoólicas ou drogas podem ocasionar fortes tonturas<sup>7</sup>.

## **Procurar atendimento no serviço de saúde se...**

Apresentar **sinais e sintomas** como: falta de ar, respiração dolorosa, tosse, sangue no escarro, tontura, tremor, febre, náusea, vômito, urina marrom ou de cor escura, cansaço extremo, insônia, ganho ou perda de peso, dor abdominal, dor e inchaço no escroto, dor no peito, distúrbios ao batimento cardíaco, inchaço do pescoço ou pés e pernas, visão embaçada, sensibilidade à luz e ao calor, pele seca e inchada, amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos, coloração cinza-azulada da pele no rosto, erupção cutânea, dormência, movimentos musculares descontrolados, fraqueza muscular, dificuldade ao caminhar<sup>1,3</sup>.

## **Tratamentos alternativos para idosos**

Os fármacos indicados para a substituição da amiodarona na farmacoterapia são: B-bloqueadores, Diltiazem e Verapamil<sup>8</sup>.

## **REFERÊNCIAS**

- 1 IBM Micromedex 2.0 [Internet]. Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics. Amiodarone. Disponível em: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com)
- 2 Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL, Sousa AB de. Medicamentos Lexi-Comp Manole: uma fonte abrangente para médicos e profissionais da saúde. 2009

- 3 Drugs.com [Internet]. Amiodarone [atualizado: 28 de maio de 2019]. Disponível em: [www.drugs.com](http://www.drugs.com)
- 4 Florek JB, Girzadas D. Amiodarone. [Updated 2020 May 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2020.
- 5 Colunga Biancatelli RM, Congedo V, Calvosa L, Ciacciarelli M, Polidoro A, Iuliano L. Adverse reactions of Amiodarone. J Geriatr Cardiol. 2019
- 6 Siddoway LA. Amiodarone: guidelines for use and monitoring. Am Fam Physician. 2003.
- 7 Amiodarona Oral: Usos, Efeitos Colaterais, Interações Medicamentosas: Amiodarona HCL [Internet]. [place unknown]; 2020 [cited 2020 Jul 27]. Available from: <https://www.webmd.com/drugs/2/drug-4521/amiodarone-oral/details>
- 8 L HA. Alternatives to potentially inappropriate medications for use in e-prescribing software: triggers and treatment algorithms. BMJ Quality & Safety Online First. 2011 Jun 30

# RELAXANTES MUSCULARES

*Paulo Garcia Normando*

*Thais Teles de Souza*

*Gabriel Rodrigues Martins de Freitas*

**Classe:** antiespásticos e antiespasmódico.

**Indicações principais:** mecanismos de ação e efeitos

**colaterais:** Os agentes antiespásticos atuam na medula espinal ou nos músculos esqueléticos diretamente de modo a melhorar a hipertonciedade muscular e os espasmos voluntários. Os antiespasmódicos não atuam diretamente nos músculos esqueléticos e, para aliviar os espasmos musculares, agem na condução do Sistema Nervoso Central (SNC), principalmente na medula espinal e no tronco encefálico. Essa característica é responsável por seus efeitos adversos como a tontura, sonolência, sedação e fraqueza que são especialmente perigosos em idosos<sup>1,2</sup>.

A eficácia desses medicamentos ainda apresenta evidências limitadas, principalmente, por falta de sensibilidade nos métodos de avaliação e o pequeno número de pacientes dos estudos realizados. Atualmente, tem-se um certo grau de evidência que justifica o seu uso no tratamento de dor lombar aguda, mas nada que respalde o uso crônico<sup>3</sup>

## **Por que são perigosos?**

Aproximadamente 2 milhões de pessoas por ano utilizam relaxantes musculares, principalmente para tratar as dores lombares, com uma estimativa de 300.000 desses pacientes serem idosos. Destes números emergem crescentes preocupações devido aos constantes alertas sobre o uso desses medicamentos em pacientes geriátricos<sup>2, 4</sup>. Portanto, os relaxantes musculares devem ser avaliados cuidadosamente dispensados apenas para pacientes em condições apropriadas.

Daqui em diante, nesse capítulo os relaxantes musculares serão resumidos aos agentes antiespasmódicos, pois estes têm a característica de serem potencialmente perigosos. As drogas mais comumente prescritas dessa classe são: carisoprodol, ciclobenzaprina, clorzoxazona e orfenadrina.

De um modo geral, os relaxantes musculares atuam deprimindo o SNC para aliviar condições musculoesqueléticas agudas, por isso todos compartilham os mesmos efeitos colaterais: tonturas, sonolência, sedação<sup>1, 3</sup>.

Os relaxantes musculares são incluídos no Critério de Beers como fármacos potencialmente impróprios para idosos. Este critério leva em consideração a pouca tolerância em idosos e seus efeitos anticolinérgicos, risco de sedação e aumento de risco de

fratura<sup>5</sup>. Ademais, a eficácia desses medicamentos em doses toleradas por pacientes geriátricos é questionável. Do mesmo modo, *PharmacyQuality Alliance* (PQA) identifica essa classe de medicamentos como de alto risco para pacientes com 65 ano ou mais<sup>6</sup>.

Ainda com relação aos seus efeitos depressivos do SNC, deve se tomar bastante cuidado com os efeitos sinérgicos de outros depressores do SNC, incluindo benzodiazepínicos, álcool e drogas recreativas<sup>2</sup>.

Devido sua atividade nos receptores colinérgicos, os relaxantes musculares podem causar efeitos anticolinérgicos como boca seca, visão embaçada, constipação e retenção urinária. Igualmente aos antidepressivos tricíclicos, podem causar arritmias cardíacas incluindo prolongação do intervalo QT, especialmente para a ciclobenzaprina e a orfenadrina<sup>2</sup>.

Além de efeitos anticolinérgicos, a ciclobenzaprina pode causar síndrome serotoninérgica, que pode evoluir para complicações potencialmente fatais. Tal síndrome ocorre mais comumente quando este medicamento é utilizado em combinação com outros agentes serotoninérgicos (ISRSs, ISRSNs, antidepressivos tricíclicos, buspirona, meperidina, tramadol, inibidores de MAO), bupropiona e verapamil<sup>2,7, 10</sup>.

Outra característica importante dessa classe de fármacos é que eles são extensamente metabolizados pelo metabolismo hepático através das enzimas do citocromo (CYP) P450, e seus metabólitos são excretados na urina. Em raros casos ocorre hepatotoxicidade grave, que aparece de forma idiossincrática e imprevisível. Também existem relatos de anemia hemolítica, leucopenia e icterícia severa<sup>2,10</sup>.

O carisoprodol em particular tem como metabólito ativo o meprobamato, que é uma substância controlada (Categoria IV da FDA). Principalmente quando utilizado repetidamente pode causar acúmulo desse metabólito. Portanto, usuários crônicos do carisoprodol têm chance maior de experimentar adição e sintomas de síndrome de abstinência. Sintomas de abstinência incluem ansiedade, insônia, irritabilidade, tremores, espasmos, ataxia e convulsões, que podem ser exacerbados com o acúmulo do metabólito<sup>11, 12</sup>. Ainda, existem relatos que ele também tem sido utilizado com outras drogas para produzir um efeito sinérgico de sedação extrema e euforia, com relatos de convulsões<sup>12</sup>.

Algumas formulações da clorzoxazona contêm benzoato de sódio, que tem sido associado à intoxicação fatal em neonatos,

portanto essas formulações não devem ser administradas neste grupo<sup>13</sup>.

Por fim, todos os relaxantes musculares podem ser indutores de reação anafilactóide, causar anafilaxia e reação de hipersensibilidade.

### **Ter cautela na dispensação se...**

O critério de Beers recomenda fortemente que os relaxantes musculares sejam evitados em pacientes com 65 anos ou mais, independente da condição diagnóstica<sup>5</sup>. Neste caso, considerar a substituição por antiinflamatórios não esferoidais (AINEs), visto que estas são as drogas de primeira linha para tratamento de dor lombar aguda<sup>14,15</sup>.

Deve-se se ter cautela na dispensação para pacientes que trabalham realizando tarefas que exijam elevado índice de atenção (e.g. operadores de máquinas e motoristas).

Em pacientes com disfunção hepática leve, as concentrações plasmáticas podem aumentar em até duas vezes, por isso devem ser dispensados com cautela para esse grupo. Para disfunções hepáticas e renais severas esses medicamentos são contraindicados. Eles também não são indicados em pacientes

com tendência a anemia hemolítica induzida por medicamentos<sup>9,10,13,16,18</sup>.

De uma forma geral, a combinação desses medicamentos com depressores do SNC, anticolinérgicos e serotoninérgicos devem ser evitadas devido seus efeitos sinérgicos e o risco de toxicidade.

Devido aos efeitos anticolinérgicos deve-se evitar sua utilização em pacientes com glaucoma de ângulo fechado, pois estes fármacos podem aumentar a pressão intraocular<sup>9</sup>.

A ciclobenzaprina e a orfenadrina devem ser evitadas em pacientes com história de arritmias, infarto recente, insuficiência cardíaca ou usuários de medicações que prolongam o tempo de condução, provocam arritmias ou taquicardia (e.g. antidepressivos tricíclicos)<sup>9</sup>.

O carisoprodol apresenta risco de dependência e tem sido relatado o uso deste medicamento em conjunto com álcool e outras drogas ilegais para uso recreativo. Portanto, deve-se evitar a dispensação desse medicamento em pacientes com histórico de adição ao medicamento, álcool ou outras drogas ilícitas<sup>2</sup>. Ademais, se o paciente estiver em uso crônico, o medicamento deve ser retirado de forma gradual ao longo de 14 dias<sup>18</sup>.

Finalmente, os relaxantes musculares são contraindicados para pacientes com hipersensibilidade aos princípios ativos ou outros componentes da formulação<sup>13, 17, 18</sup>.

### **Orientações imprescindíveis durante a dispensação**

Os pacientes devem ser orientados quanto ao efeito depressor do SNC que os relaxantes musculares causam. Seus efeitos adversos mais comuns são sonolência, tontura, náusea e vômitos. Por isso, devem-se evitar tarefas que a atenção é essencial, como dirigir e operar máquinas pesadas<sup>3, 9</sup>. Além disso, considerar tomar o medicamento antes de dormir<sup>14</sup>.

É importantíssimo alertar ao paciente a evitar uso do álcool ou produtos naturais calmantes, pois estes também apresentam efeitos depressores do SNC<sup>19</sup>.

Efeitos anticolinérgicos também são esperados como: boca seca, visão embaçada, dispepsia, dor abdominal, constipação e diarreia.

O paciente deve ser alertado que tomar o medicamento com comida pode aumentar sua biodisponibilidade, e, portanto, ampliar tais efeitos colaterais<sup>2</sup>.

## **Procurar um serviço de saúde se...**

Uma emergência comum em usuários de relaxantes é a intoxicação por agentes anticolinérgicos. O principal e mais precoce sinal dessa intoxicação é a taquicardia, portanto caso o paciente sinta palpitações ou qualquer sensação diferente no peito deve suspender a medicação imediatamente e procurar atendimento médico. Outros sinais que indicam tal intoxicação são: rubor, anidrose, visão embaçada, ansiedade e agitação<sup>20</sup>.

A síndrome serotoninérgica é outra complicação ameaçadora a vida, que muitas vezes pode ser confundida com a intoxicação por anticolinérgicos. No entanto, importante sinal que diferencia as duas intoxicações é diaforese causada pelos serotoninérgicos. Também pode ser observada ansiedade, alucinações, espasmos musculares, tremores, febre, palpitações, vômito, diarreia e febre. Se tais sintomas surgirem o paciente deve procurar atendimento médico<sup>7, 21, 22</sup>.

Outro sinal importante que o paciente deve estar atento para procurar o médico é a icterícia, pois pode indicar uma disfunção hepática grave e potencialmente fatal.

Caso o paciente apresente rubor na pele, eritema, sensibilidade aumentada, prurido, bolhas ou algo que se assemelhe a uma alergia, isso pode indicar o início de anafilaxia.

Assim, o paciente deve procurar pronto atendimento imediatamente.

### **Tratamentos alternativos para idosos**

Como a maioria dos relaxantes musculares e antiespasmódicos são pouco tolerados por idosos devido aos seus efeitos anticolinérgicos, sedação e fraqueza, um fármaco que poderia ser usado como alternativa é o baclofeno (que não deve ser descontinuado abruptamente para evitar confusão e alucinação)<sup>23</sup>.

### **REFERÊNCIAS**

- 1 Van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, Solway S, Bouter LM. Muscle Relaxants for Nonspecific Low Back Pain: A Systematic Review Within the Framework of the Cochrane Collaboration. *Spine (Phila Pa 1976)* [Internet]. 2003;28(17). Available from: [https://journals.lww.com/spinejournal/Fulltext/2003/09010/Muscle\\_Relaxants\\_for\\_Nonspecific\\_Low\\_Back\\_Pain\\_A.14.aspx](https://journals.lww.com/spinejournal/Fulltext/2003/09010/Muscle_Relaxants_for_Nonspecific_Low_Back_Pain_A.14.aspx)
- 2 Witenko C, Moorman-Li R, Motycka C, Duane K, Hincapie-Castillo J, Leonard P, et al. Considerations for the appropriate use of skeletal muscle relaxants for the management of acute low back pain. *P T*. 2014 Jun;39(6):427–35.
- 3 See S, Ginzburg R. Skeletal muscle relaxants. Vol. 28, *Pharmacotherapy*. 2008. p. 207–13.

- 4 Dillon C, Paulose-Ram R, Hirsch R, Gu Q. Skeletal Muscle Relaxant Use in the United States: Data From the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Spine (Phila Pa 1976)* [Internet]. 2004;29(8). Available from:  
[https://journals.lww.com/spinejournal/Fulltext/2004/04150/Skeletal\\_Muscle\\_Relaxant\\_Use\\_in\\_the\\_United\\_States\\_.14.aspx](https://journals.lww.com/spinejournal/Fulltext/2004/04150/Skeletal_Muscle_Relaxant_Use_in_the_United_States_.14.aspx)
- 5 American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019 Apr;67(4):674–94.
- 6 Pharmacy Quality Alliance. Use of High-Risk Medications in the Elderly (2017 Update) (HRM-2017) [Internet]. 2017 [cited 2020 Jun 26]. Available from:  
<https://www.pqaalliance.org/medication-safety>
- 7 Disclosures C. Serotonin syndrome has been observed in all age groups, including newborns and the elderly. The increasing incidence of this condition is thought to parallel the increasing use of serotonergic. 2020.
- 8 Kobayashi H, Hasegawa Y, Ono H. Cyclobenzaprine, a centrally acting muscle relaxant, acts on descending serotonergic systems. *Eur J Pharmacol*. 1996 Sep;311(1):29–35.
- 9 Lexicomp. Cyclobenzaprine: Drug information [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2020. Available from:  
<https://www.uptodate.com>
- 10 Lexicomp. Metaxalone: Drug information [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2020. Available from:  
<https://www.uptodate.com>

- 11 Reeves RR, Burke RS, Kose S. Carisoprodol: update on abuse potential and legal status. *South Med J*. 2012 Nov;105(11):619–23.
- 12 Reeves RR, Burke RS. Carisoprodol: abuse potential and withdrawal syndrome. *Curr Drug Abuse Rev*. 2010 Mar;3(1):33–8.
- 13 Lexicomp. Chlorzoxazone: Drug information [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2020. Available from: <https://www.uptodate.com>
- 14 L Christopher K, A Deyo R, O Staiger T, E Wipf J. Treatment of acute low back pain [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020. p. 18. Available from: <https://www.uptodate.com>
- 15 Hanlon JT, Semla TP, Schmader KE. Alternative Medications for Medications in the Use of High-Risk Medications in the Elderly and Potentially Harmful Drug-Disease Interactions in the Elderly Quality Measures. *J Am Geriatr Soc*. 2015 Dec;63(12):e8–18.
- 16 Lexicomp. Methocarbamol: Drug information [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2020. Available from: <https://www.uptodate.com>
- 17 Lexicomp. Orphenadrine: Drug information [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2020. Available from: <https://www.uptodate.com>
- 18 Lexicomp. Carisoprodol: Drug information [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2020. Available from: <https://www.uptodate.com>

- 19 Lexicomp. Cyclobenzaprine: Patient drug information. Waltham,MA: UpToDate Inc.; 2020.
- 20 Su M, Goldman M. Anticholinergic poisoning. In: Traub SJ, Burns MM, editors. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2020.
- 21 Boyer EW. Serotonin syndrome (serotonin toxicity) [Internet]. Traub SJ, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2020. Available from: <https://www.uptodate.com>
- 22 Patient education: Serotonin syndrome (The Basics) [Internet]. UptoDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2020. Available from: <https://www.uptodate.com>
- 23 Witenko C, Moorman-Li R, Motycka C, et al. Considerations for the appropriate use of skeletal muscle relaxants for the management of acute low back pain. P T. 2014;39(6):427-435.

# ÓLEO MINERAL

*Bianca Genovefa Braciak  
Paula Benvindo Ferreira*

**Classe:** laxante lubrificante<sup>1</sup>.

**Indicação principal:** tratamento da constipação<sup>1</sup>.

**Como age:** atua como um agente de superfície que facilita a mistura de água e gordura, conseqüentemente amolecendo as fezes e facilitando a passagem pelo intestino<sup>2</sup>.

## **Por que é perigoso?**

O óleo mineral quando administrado por via oral possui o risco de ser aspirado ocasionando pneumonia lipóide<sup>3</sup>. O risco de aspiração aumenta em pacientes em decúbito dorsal prolongado ou em condições que interferem na deglutição ou na função epiglótica. A aspiração do óleo mineral normalmente não é percebida, pois sua consistência pode não provocar reflexo de tosse<sup>1,4</sup>.

O uso do óleo mineral em idosos está associado ao desenvolvimento de pneumonia lipóide<sup>1,4</sup>. Trata-se de um processo inflamatório nas vias aéreas inferiores devido à presença de

moléculas lipídicas nos alvéolos. É classificada como pneumonia lipóide endógena ou exógena. Na forma endógena as partículas causadoras são derivadas do próprio pulmão, geralmente se desenvolve a partir de lipídios próprios do tecido pulmonar, tais como colesterol e seus ésteres, que são liberados a partir de paredes celulares alveolares destruídas distais a uma lesão obstrutiva das vias aéreas ou de tecido danificado por um processo supurativo, ou ainda devido a doenças de disfunção de armazenamento lipídico. Já a forma exógena é causada devido à inalação ou aspiração de substâncias contendo lipídios e pode ser classificada como aguda e crônica. A pneumonia lipóide exógena crônica resulta da exposição inalatória recorrente em longo prazo ao óleo, enquanto a forma aguda é resultante à aspiração acidental de uma grande quantidade de material lipídico por um curto período de tempo<sup>4</sup>. O uso de doses elevadas pode causar cólicas abdominais, diarreia, náusea, vazamento retal oleoso, irritação anal, hemorroidas, desconforto perianal, prurido e vômito<sup>1</sup>.

### **Ter cautela na dispensação se...**

A dispensação do óleo mineral deve ser feita sob análise cuidadosa, avaliando sempre a idade do paciente, mobilidade, comorbidades e interações medicamentosas, já que esses fatores

podem aumentar o risco de efeitos adversos em idosos. Apesar de ser um medicamento bastante usado na prática clínica por médicos, farmacêuticos ou na automedicação, por ser de baixo custo e fácil aquisição, o óleo mineral deixou de ser primeira escolha no tratamento da constipação devido sua baixa segurança principalmente em pacientes idosos pelo alto risco de aspiração e desenvolvimento da pneumonia lipóide.

O profissional farmacêutico assume um papel importante na prevenção e na investigação da pneumonia lipóide e deve estar familiarizado com o risco causado pelo uso do óleo mineral em idosos, atentando-se as contraindicações no momento da dispensação. Dessa maneira, para uma avaliação adequada, é importante realizar a anamnese farmacêutica, coletando dados do histórico do paciente, rotina, doenças crônicas, medicamentos utilizados e em uso, utilizando-se perguntas como:

- Qual a sua idade?
- Possui alguma limitação física ou neurológica?
- Apresenta alguma dificuldade de deglutição?
- Faz uso de algum medicamento? Se sim, qual(is)?
- Fez uso de óleo mineral nos últimos 30 dias?

Pacientes maiores de 60 anos, pacientes debilitados, em decúbito dorsal por período prolongado, com desordens neurológicas que interferem com a tosse ou engasgos; doenças neuromusculares que afetam a deglutição ou reflexo da tosse; alterações estruturais da faringe e esôfago (megaesôfago, divertículo hipofaríngeo, fístula traqueoesofágica, refluxo gastroesofágico, acalasia por doença de Chagas) devem evitar o uso do óleo mineral, substituindo por medicamentos mais seguros para essa população.

Dentro desse contexto, é necessário ficar atento também às interações medicamentosas. O uso crônico de óleo mineral pode alterar a absorção de vitaminas lipossolúveis (vitaminas A, D, E e K), devendo evitar a administração concomitante, ou administrar a menor dose efetiva, limitando seu uso apenas uma vez na semana com estômago vazio. Deve-se atentar também ao uso concomitante de óleo mineral com varfarina, podendo ocorrer o aumento do efeito anticoagulante (devido à diminuição da absorção de vitamina K) ou uma possível diminuição da absorção da varfarina e conseqüente diminuição do efeito anticoagulante. Além desses, outro medicamento que interage é a digoxina que tem sua absorção prejudicada quando utilizada concomitante. Em

ambas as interações medicamentosas o uso do óleo deve ser suspenso e evitado<sup>1,2,6</sup>.

### **Orientações imprescindíveis durante a dispensação**

É responsabilidade do profissional de saúde informar aos idosos quanto à restrição do uso do óleo mineral, conscientizando-os acerca do risco de desenvolvimento da pneumonia lipóide por aspiração.

No manejo da constipação, além das medidas farmacológicas, é importante a adoção de medidas não farmacológicas, deve-se orientar ao paciente quanto ao aumento da ingestão de água, dieta rica em fibras e introdução da prática de exercícios físicos na rotina (quando possível).

Além do óleo mineral, é válido salientar que existem outros produtos à base de petróleo, utilizados por idosos, que também são causadores da pneumonia lipóide. Em locais que apresentam baixas temperaturas, durante os meses de inverno, com a baixa umidade os pacientes sentem as narinas e lábios mais secos e congestionados, o que leva a utilização de unguentos para descongestionar e produtos oleosos para hidratação das narinas e lábios. O farmacêutico deve estar atento a essa prática e deve desencorajar a aplicação de produtos à base de petróleo por via

intranasal, como forma de umedecer as narinas. Embora esses produtos possam proporcionar alívio, os farmacêuticos devem incentivar apenas a aplicação externa e recomendar um spray nasal salino, névoa ou gel como um agente hidratante alternativo<sup>7</sup>.

### **Procurar um serviço de saúde se...**

Os sintomas clínicos podem variar significativamente entre indivíduos, de acordo com a idade do paciente, o tempo de duração da ingestão e a quantidade e qualidade do óleo, variando de doença assintomática à grave e com risco de vida. Quando presentes, os sintomas geralmente são leves, apresentando tosse seca, às vezes produtiva e dispneia. Problemas menos comuns incluem dor no peito, hemoptise, perda de peso e febre intermitente. Sintomas extratorácicos, como vômitos, dor de estômago, disfagia, vertigem e desmaio, são ocasionalmente descritos na literatura<sup>4, 5</sup>.

Embora os sintomas sejam inespecíficos, a conscientização e a identificação prévia de fatores de risco para pneumonia lipóide poderiam promover um diagnóstico mais precoce. Isso ajudaria a reduzir o uso desnecessário de antibióticos para o tratamento de pneumonia bacteriana presumida, levaria a uma resolução mais rápida dos sintomas e economizaria gastos com assistência

médica. A remoção do agente agressor e os cuidados de suporte são os principais pilares do tratamento da pneumonia lipóide exógena<sup>4,5</sup>.

Diante disso, o paciente que apresentar os sinais e sintomas descritos e faz ou fez recentemente o uso de óleo mineral deve ser encaminhado para atendimento médico para diagnóstico e manejo adequado.

### **Tratamentos alternativos para idosos**

Outros medicamentos possuem uso mais seguro e melhor resposta clínica no manejo da constipação nessa população e devem ser considerados no momento da substituição como laxantes osmóticos solúveis em água, como polietilenoglicol (PEG), lactulose ou hidróxido de magnésio<sup>2,4,5</sup>.

## REFERÊNCIAS

- 1 Drugs.com [Internet]. Mineral Oil Oral [acesso em 16 jul 2020]. Disponível em: <https://www.drugs.com/monograph/mineral-oil.html>
- 2 Medscape.com [Internet]. Constipation Medication [acesso em 09 jul 2020]. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/184704-medication>
- 3 American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults, *Journal of the American Geriatrics Society* (2019).
- 4 Guo E et al. Exogenous lipid pneumonia in old people caused by aspiration: Two case reports and literature review. *Respir. Med.* 2019;27.
- 5 Cabri, E. A., King, A., Morrow, L., Malesker, A. M. Pharmacists can help prevent lipid pneumonia: Two case reports. *Journal of the American Pharmacists Association.* 2017;57(5):616-618.
- 6 Krinsky DL. *Handbook of Nonprescription Drugs*. 18th ed. Washington, DC: American Pharmaceutical Association; 2014.
- 7 Cherrez Ojeda, I., Calderon, J.C., Guevara, J. *et al.* Exogenous lipid pneumonia related to long-term use of Vicks VapoRub® by an adult patient: a case report. *BMC Ear Nose Throat Disord* 16, 11 (2016).

# INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS

Ana Maria Campêlo de Araújo  
Ravena Melo Ribeiro da Silva

**Indicações principais:** Doença da úlcera péptica, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), prevenção e tratamento de lesões gastrointestinais induzidas por anti-inflamatórios não-esteróides (AINES), esofagite erosiva, dispepsia, associação à terapia para o *Helicobacter pylori*, síndrome de Zollinger-Ellison. <sup>1-7</sup>

**Como agem:** Atuam bloqueando irreversivelmente a bomba de hidrogênio-potássio ATPase presente nas células parietais gástricas, inibindo a secreção do ácido gástrico. <sup>1, 2, 4, 8</sup>

## Por que são perigosos?

Quando tomados na dosagem e período de tempo indicado (recomenda-se evitar o uso programado por mais de 8 semanas, exceto em pacientes de alto risco, como aqueles que utilizam corticosteróides ou consumo crônico de AINEs, casos de esofagite erosiva ou necessidade demonstrada de manutenção do tratamento), <sup>9</sup> os IBPs são geralmente considerados seguros e

estão associados a efeitos colaterais leves, especialmente relacionados ao uso a curto prazo, como dor de cabeça, febre, erupção cutânea, tontura e efeitos gastrointestinais, como náusea, constipação ou diarreia.<sup>2,7,8</sup>

No entanto, a literatura revela que seu uso a longo prazo, está associado a diversos efeitos adversos, os mais citados incluem:<sup>1,8</sup>

- Infecção por *Clostridium difficile*, *Campylobacter* e *Salmonella* – devido a hipocloridria induzida por IBP, levando a um aumento da suscetibilidade a infecções entéricas e colonização bacteriana.
- Hiperplasia gástrica / metaplasia – devido ao aumento da secreção da gastrina no plasma (hipergastrinemia), que está associado ao desenvolvimento de tumores neuroendócrinos, risco de câncer gástrico e câncer de cólon.
- Deficiência de magnésio, cálcio, vitamina B12 e ferro – devido a absorção prejudicada desses nutrientes.
- Fraturas ósseas e osteoporose – devido a absorção diminuída do cálcio, resultando em menor densidade

mineral óssea (DMO) ou inibição da atividade osteoclástica pelos IBPs.

- Nefrite intersticial aguda – devido a uma reação imune de hipersensibilidade à droga ou a um de seus metabólitos, podendo levar a lesão renal aguda (LRA) e / ou doença renal crônica (DRC);
- Demência – devido ao aumento da síntese de amiloide por diminuição da sua degradação no cérebro ou pela absorção diminuída da vitamina B12.
- Pneumonia – devido a micro-aspiração ou translocação do conteúdo gástrico, comprometido por colonização bacteriana induzida por IBP, para o pulmão.
- Pólipo da glândula fúngica – devido ao bloqueio do muco das fossas fúngicas;
- Peritonite bacteriana espontânea – devido a colonização bacteriana, induzida por IBP, que permite a translocação destas para a ascite.

### **Ter cautela na dispensação se...**

É necessária a realização de anamnese corretamente executada, pois pacientes com histórico de doenças como lúpus, osteoporose, distúrbios renais e hepáticos, deficiência na absorção

de vitaminas e minerais, devem ser tratados com terapias alternativas, tendo em vista que o uso de IBP podem agravar esses casos. <sup>1, 10</sup>

Deve-se ainda considerar as seguintes interações (Quadro 35.1) medicamentosas: <sup>1, 3, 5, 7, 10</sup>

Quadro 35.1 – Principais medicamentos que interagem com os Inibidores de Bomba de Prótons <sup>1, 10</sup>

<b>Medicamento associado ao IBP</b>	<b>Efeito da interação</b>
Clopidogrel	Diminuição da ativação do clopidogrel, devido ao metabolismo mediado pelo citocromo P450 hepático compartilhado.
Metotrexato	Eliminação tardia do metotrexato, podendo potencialmente levar à toxicidade.
Rilpivirina, Atazanavir, Nelfinavir	Os IBPs podem diminuir a absorção de certos inibidores da protease do HIV.
Erlotinibe, Gefitinibe, Acalabrutinibe, Ceritinibe, Dacomitinibe, Neratinibe, Nilotinibe, Pexidartinibe	Drogas que alteram o pH do trato GI superior podem alterar a solubilidade dos inibidores de tirosina quinase (TKIs) e reduzir sua biodisponibilidade.

### **Orientações imprescindíveis durante a dispensação**

Os IBPs orais devem ser administrados 30 a 60 minutos antes do café da manhã, – visando inibição máxima das bombas de prótons – não sendo recomendada a administração destes concomitantemente com antagonistas dos receptores H2 e

prostaglandinas, ou análogos de somatostatina, devido à redução acentuada nos efeitos inibitórios ácidos.<sup>1</sup>

A inibição ácida fornecida pela administração por via oral aumenta gradualmente durante os primeiros 3-5 dias após o início da administração.<sup>6</sup>

Os pacientes precisam estar cientes de que podem apresentar sintomas de rebote após a retirada do IBP. Esse fenômeno surge cerca de 7 dias após a interrupção do tratamento e pode durar até 8 semanas.<sup>5</sup>

### **Procurar atendimento médico se...**

É fundamental buscar atendimento médico se ocorrerem sintomas como: sudorese incomum, tontura, dor no peito / mandíbula / braço / ombro (especialmente com falta de ar) e perda de peso inexplicável. Outros sinais como dor ao engolir alimentos, vômito com sangue, fezes de coloração escura, azia por mais de 3 meses, chiado frequente e dor de estômago, também se incluem nos indícios para buscar ajuda médica imediatamente.<sup>10</sup>

### **Tratamentos alternativos para idosos**

Apesar do tratamento com IBPs, alguns pacientes com doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) continuam

apresentando sintomas de refluxo ou evidências endoscópicas de esofagite. Em pacientes com azia refratária, a substituição dos IBPs pode ser feita pelos alginatos, sendo capazes de tamponar a bolsa de ácido na cárdia gástrica mais proximal. Em casos persistentes, podem ser utilizados antagonistas do receptor H<sub>2</sub>, antes de dormir. Ainda, em eventos permanentes (apesar do uso de IBP com antagonistas do receptor H<sub>2</sub>), é indicado o baclofeno (em doses baixas, a 10 mg duas vezes ao dia antes das refeições) como tratamento adjuvante.<sup>11</sup>

## REFERÊNCIAS

- 1 Wolfe MM. Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders. In: Feldman M, Grover S, editors. UpToDate [Internet]. 2020 Jun [acesso em 01 de julho de 2020].
- 2 Drugs.com [Internet]. Proton pump inhibitors. In: Fookes C. [Atualizado: 16 de maio de 2018, acesso em 24 de julho de 2020]. Disponível em: <https://www.drugs.com/drug-class/proton-pump-inhibitors.html>
- 3 Jaynes M, Kumar AB. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. J Ther Adv Drug Saf. 2019 [acesso em 23 de julho de 2020].

- 4 Nehra AK, Alexander JA, Loftus CG, Nehra V. Proton Pump Inhibitors: Review of Emerging Concerns. Mayo Clinic Proceedings. 2018 Fev [acesso em 23 de julho de 2020].
- 5 Brisebois S, Merati A, Giliberto JP. Proton pump inhibitors: Review of reported risks and controversies. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2018 Oct [acesso em 23 de julho de 2020].
- 6 Kinoshita Y, Ishimura N, Ishihara S. Advantages and Disadvantages of Long-term Proton Pump Inhibitor Use. J Neurogastroenterol Motil. 2018 Apr 30; 24 (2): 182-196 [acesso em 07 de julho de 2020].
- 7 Xavier S, Magalhães J, Cotter J. Proton Pump Inhibitors: Are They a Real Threat to the Patient? GE Port J Gastroenterol. 2018 [acesso em 23 de julho de 2020].
- 8 Haastrup PF, Thompson W, Sondergaard J, Jarbol DE. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018 Aug [acesso em 24 de julho de 2020].
- 9 American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2019 Apr; 67(4):674-694 [acesso em 08 de julho de 2020].
- 10 Medscape® [Internet]. Omeprazole, Lansoprazole, Dexlansoprazole, Rabeprazole, Pantoprazole, Esomeprazole: Warnings, Interactions, Adverse Effects and Patient Handout section, 2020 [acesso em 13 de julho de 2020].

- 11 Ronnie Fass, MD. Approach to refractory gastroesophageal reflux disease in adults. In: Talley N, Grover S, editors. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2020 [acesso em 24 de julho de 2020].

# METOCLOPRAMIDA

*Lucas Santos Chagas  
Anderson Fellyp Avelino Diniz*

**Classe:** pertence aos antagonistas seletivos D2 presentes na zona de gatilho da área postrema e ao longo do trato gastrointestinal (TGI) <sup>1,2</sup>.

**Indicação principal:** náuseas e vômitos associados às complicações na motilidade gastrointestinal, bem como, para gastroparesia (dificuldade de esvaziamento gástrico). Também é indicado para o tratamento coadjuvante desses sintomas induzidos por quimioterapia ou por citotoxicidade <sup>1,3</sup>.

**Como age:** antagoniza a ação da dopamina nos receptores do tipo D2 presentes na área postrema do mielencéfalo e no TGI, exercendo efeitos antiemético e pró-cinético <sup>1,2</sup>.

## Por que é perigosa?

Devido ao seu alto consumo, deve-se ter bastante cuidado com a utilização do metoclopramida, principalmente, pelos efeitos adversos que apresenta, tais como os efeitos extrapiramidais. O principal deles é a acatisia, considerada uma condição

psicomotora caracterizada por uma sensação de ansiedade e nervosismo. Outro efeito bastante comum é a distonia aguda, caracterizada por espasmos musculares na altura da cabeça. Tais sintomas são mais comuns em crianças e adultos jovens <sup>1,8</sup>.

Em idosos, é necessário bastante cautela ao administrá-lo, pois o fármaco tem grande potencial de induzir Parkinson, principalmente se já houver histórico dessa doença <sup>1,4</sup>. Ademais, o uso em altas doses e por tempo prolongado favorece a discinesia tardia, efeito irreversível mesmo com a interrupção do tratamento <sup>5</sup>.

Adicionalmente, estudos vem mostrando o risco de prolongamento do intervalo QT, que corresponde ao início do complexo QRS e ao final da onda T do eletrocardiograma, que representa o total da atividade elétrica ventricular, além disso tem-se também o risco de morte súbita cardíaca que, apesar de muito rara, é fatal <sup>1, 7</sup>. Nesse sentido, a qualidade de vida das pessoas torna-se bastante comprometida, principalmente pelas dificuldades na realização de atividades cotidianas, agravadas ainda mais em idosos, que na maioria dos casos perdem a cognição com o prolongamento da utilização do medicamento <sup>5,6</sup>.

### **Ter cautela na dispensação se...**

Diante do exposto, a utilização do metoclopramida é contraindicada para indivíduos com hipersensibilidade à composição ou cujo histórico apresente casos de epilepsias, dificuldades na fala e/ou sintomas extrapiramidais, tais como tremores, rigidez muscular tanto facial quanto das extremidades <sup>5</sup>.

Ademais, não se deve fazer o uso concomitante com lurasidona (antipsicótico - 2<sup>a</sup> geração) por aumentar o risco de toxicidade, intensificando os efeitos antidopaminérgicos (extrapiramidais) e síndrome maligna dos neuroepiléticos. Em geral, também não é recomendado a administração com antipsicóticos, inibidores seletivos da recaptção de serotonina e/ou inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (duais) por aumentar os níveis desses neurotransmissores e, conseqüentemente, potencializar os efeitos adversos e intensificar os efeitos da síndrome de serotonina <sup>1,5</sup>.

Por fim, não se preconiza o uso simultâneo com classes de medicamentos que prolonguem o intervalo QT, por exemplo, antiarrítmicos, antibióticos, antipsicóticos e antimaláricos, por estarem relacionados com o aumento das chances de provocar morte súbita cardíaca <sup>1,7</sup>.

## **Orientações imprescindíveis durante a dispensação**

Diante do exposto, faz-se importante orientar o paciente quanto a utilização da metoclopramida, uma vez que não se deve tomá-la excessivamente pelo alto risco de iniciar uma síndrome antidopaminérgica, retratando os quadros de sintomas extrapiramidais, (inquietação, sedação, ginecomastia), sendo necessário, seguir a posologia indicada para cada caso, constate na bula. É importante ressaltar, que o fármaco causa o risco de sonolência, numa taxa superior a 10%, e, por isso, deve-se evitar atividades que exijam concentração ou trabalhos manuais <sup>1,5</sup>.

## **Procurar um serviço de saúde se**

Com o surgimento de algum sintoma extrapiramidal e de arritmia cardíaca é imprescindível que o paciente interrompa o tratamento e procure o médico para uma avaliação geral, com a finalidade de investigar a gravidade destes sintomas, que apesar de reversíveis e muita das vezes raros podem ser fatais, expondo o indivíduo a risco de vida <sup>4,7</sup>.

## **Tratamentos alternativos para idosos**

Para o alívio dos sintomas de gastroparesia nos casos em que o uso da metoclopramida é contraindicado, devendo-se

realizar a desprescrição; a alternativa terapêutica pode ser dada pelo uso de eritromicina, sendo evidenciado em vários estudos eficácia equivalente e/ou superior à da metoclopramida<sup>8</sup>. Com relação ao risco de êmese baixo, seria indicado a utilização de ondansetrona, por seus efeitos adversos serem mais brandos <sup>4,5</sup>.

## REFERÊNCIAS

- 1 Lenita FFD. Farmacologia Clínica e Terapêutica, 5<sup>a</sup> edição.03/2017 [2020 Jun 24]; [Vol. 1(quinta edição)];
- 2 Goodman GD. Princípios de Farmacologia - A Base Fisiopatológica da Farmacologia, 3<sup>a</sup> edição.02/2014 [2020 Jun 24]; [Vol. 1(terceira edição)];
- 3 Laurence, H.R. Manual de Farmacologia e Terapêutica de Goodman & Gilman.01/2015 [2020 Jun 24]; [Vol. 1(segunda edição)].
- 4 Tsai E et al. High exposure compared with standard exposure to metoclopramide associated with a higher risk of parkinsonism: a nationwide population-based cohort study [Internet]. Br J Clin Pharmacol. 2018 April [ cited 2020 july 07]; 84(9): 2000-2009. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6089802/pdf/BCP-84-2000.pdf> DOI:10.1111/bcp.13630.
- 5 Medscape. Metoclopramide interactions/ adverse effects/ dose & uses/ warnings/ pharmacology. [www.medscape.com]. Drugs & nutraceuticals; [acesso em: 24 jun 2020]. Disponível

em:

<https://search.medscape.com/search/?q=metoclopramide>.

- 6 Haute AS. proprietary medicinal products based on metoclopramide, intestinal motility stimulant: primperan, anausin metoclopramide, prokinyl and their generic equivalents. [www.has-sante.fr]. haute autorité de santé; oct 2015 [24 jun 2020]. available from: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-06/metoclopramide\\_reevaluation\\_summary.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-06/metoclopramide_reevaluation_summary.pdf).
- 7 Júnior N et al. O Eletrocardiograma e a Síndrome de QT Longo. Rev da SOCERJ [Internet]. 2004 July-September [cited 2020 July 08]; 17 (3): 177-182. Available from: [http://sociedades.cardiol.br/socerj/revista/2004\\_03/a2004\\_v17\\_n03\\_art03.pdf](http://sociedades.cardiol.br/socerj/revista/2004_03/a2004_v17_n03_art03.pdf).
- 8 Lipovestky F et al. Metoclopramida en el paciente crítico. Acta Colomb Cuid Intensivo. 2017 january [cited 2020 july 08]; 17 (2): 129-132. Available from: <https://sci-hub.tw/https://doi.org/10.1016/j.acci.2017.01.001>.

## **SOBRE O ORGANIZADOR**

***Gabriel Rodrigues Martins de Freitas.*** Farmacêutico (UFRJ). Mestrado e Doutorado em Ciências Farmacêuticas (UFRGS). Docente no Departamento de Ciências Farmacêuticas (UFPB). Coordenador do Centro de Informação sobre Medicamentos (CIM-UFPB). Tutor da Residência Integrada Multiprofissional em Saúde Hospitalar (HULW - UFPB) e da Residência Multiprofissional em Saúde Mental (NESC/UFPB).

## **SOBRE OS AUTORES**

***Agnes Nogueira Gossenheimer.*** Farmacêutica (UFRGS). Mestrado e Doutorado em Ciências Farmacêuticas (UFRGS). Pós-doutorado em Ciências Médicas (UFRGS). Chefe do Cuidado Farmacêutico na Secretaria Estadual de Saúde do Governo do Estado do Rio Grande do Sul.

***Aline de Jesus Santos.*** Farmacêutica (UFS). Especialista em Saúde da Família (UFS). Mestrado em Ciências Farmacêuticas (UFS). Doutoranda em Ciências Farmacêuticas (UFPB).

***Ana Flávia Chaves Uchôa.*** Graduanda do Curso de Farmácia (UFPB). Extensionista do Centro de Informação sobre Medicamentos (CIM-UFPB).

**Ana Cristina Lo Prete.** Farmacêutica (UCCB). Mestrado e Doutorado em Farmácia (FCF-USP). Docente (Universidade São Judas). Membro do Grupo Técnico de Análises Clínicas do CRF-SP. Presidente da regional São Paulo da Sociedade Brasileira de Farmácia Clínica (SBFC-SP).

**Ana Luiza de Sá Teles e Lima.** Graduanda do Curso de Farmácia (UFPB). Extensionista do Centro de Informação sobre Medicamentos (CIM-UFPB).

**Ana Maria Campêlo de Araújo.** Graduanda do Curso de Farmácia (UFPB). Extensionista do Centro de Informação sobre Medicamentos (CIM-UFPB).

**Anderson Fellyp Avelino Diniz.** Farmacêutico (UEPB). Mestre e Doutorando em Farmacologia (PPgPNSB/UFPB). Vinculado ao Laboratório de Farmacologia Funcional Prof. George Thomas (LFF/UFPB).

**Bagnólia Araújo Costa.** Farmacêutica-Bioquímica (UFPB). Doutorado em Biologia Molecular (UNIFESP). Docente no Departamento de Ciências Farmacêuticas (UFPB). Bolsista de Produtividade em Pesquisa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) na área de Farmacologia (2020-2023).

**Bianca Genovefa Braciak.** Farmacêutica (URI-Erechim). Especialista em Pesquisa e Desenvolvimento de Produtos Cosméticos (Racine).

**Bianca Lira Cordeiro Tavares.** Graduanda do Curso de Farmácia (UFPB). Extensionista do Centro de Informação sobre Medicamentos (CIM-UFPB).

**Bruno Vinicius da Silva Moura.** Graduando do Curso de Farmácia (UFPB). Extensionista do Centro de Informação sobre Medicamentos (CIM-UFPB).

**Camylla Araújo Correia.** Graduanda do Curso de Farmácia (UFPB). Extensionista do Centro de Informação sobre Medicamentos (CIM-UFPB).

**Carlos Eduardo da Silva Carvalho.** Graduando do Curso de Farmácia (UFPB). Extensionista do Centro de Informação sobre Medicamentos (CIM-UFPB). Membro da Liga de Farmácia Clínica (UFPB).

**Cleyton Oliveira Bezerra.** Graduando do Curso de Farmácia (UFPB). Extensionista da Farmácia Escola (UFPB). Membro da Liga de Farmácia Clínica (UFPB).

**Eloiza Helena Campana.** Farmacêutica-Bioquímica (UEL). Mestrado e Doutorado em Ciências em Infectologia (UNIFESP). Docente no Departamento de Ciências Farmacêuticas (UFPB).

Colaboradora do Centro de Informação sobre Medicamentos (CIM-UFPB).

***Evyllen Myllena Cardoso Soares.*** Graduanda do Curso de Farmácia (UFPB).

***Francilene Amaral da Silva.*** Farmacêutica (UFPA) com ênfase em Indústria de Medicamentos (UFRGS). Doutorado Ciências Farmacêuticas (UFRGS). Docente no Departamento de Farmácia (UFS). Bolsista de Desenvolvimento Tecnológico do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) na área de Farmacologia (2020-2023).

***Fernando Henrique Oliveira de Almeida.*** Farmacêutico (UFS). Mestre em Ciências Farmacêuticas (UFS) e doutorando em Ciências Farmacêuticas (UFS).

***Gleice Rayanne da Silva.*** Farmacêutica (UFPB). Mestre em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos (UFPB), na área de farmacologia. Doutoranda (PPgPNSB/UFPB), na área de toxicologia.

***Jayne Muniz Fernandes.*** Graduanda do Curso de Farmácia (UFPB). Extensionista do Centro de Informação sobre Medicamentos (CIM-UFPB).

***Julyanna Dantas Medeiros.*** Graduanda do Curso de Farmácia (UFPB).

***Laila Yasmin Pereira.*** Graduanda do Curso de Farmácia (UFPB). Extensionista do Centro de Informação sobre Medicamentos (CIM-UFPB).

***Lucas Santos Chagas.*** Graduando do Curso de Farmácia (UFPB). Extensionista do Centro de Informação sobre Medicamentos (CIM-UFPB). Membro da Liga Acadêmica de Farmácia Clínica (UFPB).

***Ludmila Emilly da Silva Gomes.*** Graduanda do Curso de Farmácia (UFPB). Extensionista do Centro de Informação sobre Medicamentos (CIM-UFPB).

***Maria Luiza da Silva.*** Graduanda do Curso de Farmácia (UFPB).

***Márcia dos Angeles Luna Leite.*** Farmacêutica (UFRJ). Mestrado e Doutorado em Ciências Farmacêuticas (UFRGS). Especialista em Homeopatia (IHB). Docente em cursos de Pós-graduação *lato sensu* na área de Farmácia Clínica e Cuidado Farmacêutico.

***Marcos Valério Santos da Silva.*** Farmacêutico (UFPA). Doutorado Ciências Farmacêuticas (FCFRP/USP). Docente da Faculdade de Farmácia (UFPA). Coordenador do Ambulatório de Cuidado Farmacêutico (UFPA).

**Mateus Porto Alves de Araújo.** Graduando do Curso de Farmácia (UFPB). Extensionista do Centro de Informação sobre Medicamentos (CIM-UFPB).

**Moisés Dantas Cartaxo de Abreu Pereira.** Graduando do Curso de Medicina (UFPB).

**Paula Benvindo Ferreira. Farmacêutica (UFPI).** Mestrado e Doutorado em Farmacologia (UFPB). Pós-doutorado em Farmacologia Molecular e Bioquímica (UFPB).

**Paulo Garcia Normando.** Graduando do Curso de Medicina (UFPB).

**Paulo Henrique Santos Andrade.** Farmacêutico (UFS). Mestre e Doutor em Ciências Farmacêuticas (UFS). Especialista em Epidemiologia Hospitalar na modalidade de Residência Multiprofissional (UFS).

**Petruska Pessoa da Silva Souza.** Graduanda do Curso de Farmácia (UFPB). Bolsista do Programa de Iniciação Científica no Laboratório de Farmacologia Funcional Professor George Thomas.

**Ravena Melo Ribeiro da Silva.** Farmacêutica (UFS). Mestranda em Ciências Farmacêuticas (UFS). Especialista em Epidemiologia Hospitalar na modalidade de Residência Multiprofissional (UFS). Farmacêutica (UFS). Especialista em Farmácia Hospitalar (USCS).

**Rodrigo Silveira Pinto.** Farmacêutico (UFOP). Mestrado e Doutorando em Ciências Farmacêuticas (UFRGS). Docente em cursos de Pós-graduação *lato sensu* na área de Farmácia Clínica e Cuidado Farmacêutico.

**Sarah Alves dos Santos Trindade.** Graduanda do Curso de Farmácia (UFPB). Membro da Liga de Farmácia Clínica (UFPB).

**Thais Teles de Souza.** Farmacêutica (UFS). Mestrado e Doutorado em Ciências Farmacêuticas (UFPR). Docente no Departamento de Ciências Farmacêuticas (UFPB). Coordenadora da Liga Acadêmica de Farmácia Clínica (UFPB). Tutora da Residência Integrada Multiprofissional em Saúde Hospitalar (RIMUSH) do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW - UFPB).

**Thamires Lucena da Silva.** Graduanda do Curso de Farmácia (UFPB). Bolsista de Iniciação Científica em Laboratório de Psicofarmacologia (UFPB).

**Vanessa Maria de Souza Fernandes Vieira.** Farmacêutica (UFC). Mestre em Ciências Farmacêuticas (UFC). Docente em cursos de Pós-graduação *lato sensu* na área de Farmácia Clínica e Cuidado Farmacêutico.

**Walleri Christini Torelli Reis.** Farmacêutica (UEL). Residência em Atenção Hospitalar e Farmácia Clínica (HC-UFPR).

Mestrado e Doutorado em Ciências Farmacêuticas (UFPR).  
Docente no Departamento de Ciências Farmacêuticas (UFPB).  
Coordenadora do Ambulatório de Cuidado Farmacêutico (UFPB).

**Wellington Barros da Silva.** Farmacêutico (UFPA).  
Doutorado em Educação Científica e Tecnológica (UFSC). Docente  
do Departamento de Farmácia e Tutor do Programa de Residência  
Multiprofissional em Saúde da Família (UFS).



Este livro foi diagramado pela  
Editora UFPB em 2020.

the 1990s, the number of people in the UK who are employed in the public sector has increased from 10.5 million to 12.5 million, and the number of people in the public sector who are employed in health care has increased from 1.5 million to 2.5 million (Department of Health 2000).

There are a number of reasons for this increase. One of the main reasons is the increasing demand for health care services. The population of the UK is ageing, and there is a growing number of people with chronic conditions such as diabetes, heart disease, and cancer. This has led to an increase in the number of people who need to be treated in hospitals and other health care settings.

Another reason for the increase in the number of people employed in the public sector is the increasing demand for health care services. The population of the UK is ageing, and there is a growing number of people with chronic conditions such as diabetes, heart disease, and cancer. This has led to an increase in the number of people who need to be treated in hospitals and other health care settings.

A third reason for the increase in the number of people employed in the public sector is the increasing demand for health care services. The population of the UK is ageing, and there is a growing number of people with chronic conditions such as diabetes, heart disease, and cancer. This has led to an increase in the number of people who need to be treated in hospitals and other health care settings.

A fourth reason for the increase in the number of people employed in the public sector is the increasing demand for health care services. The population of the UK is ageing, and there is a growing number of people with chronic conditions such as diabetes, heart disease, and cancer. This has led to an increase in the number of people who need to be treated in hospitals and other health care settings.

A fifth reason for the increase in the number of people employed in the public sector is the increasing demand for health care services. The population of the UK is ageing, and there is a growing number of people with chronic conditions such as diabetes, heart disease, and cancer. This has led to an increase in the number of people who need to be treated in hospitals and other health care settings.

A sixth reason for the increase in the number of people employed in the public sector is the increasing demand for health care services. The population of the UK is ageing, and there is a growing number of people with chronic conditions such as diabetes, heart disease, and cancer. This has led to an increase in the number of people who need to be treated in hospitals and other health care settings.

A seventh reason for the increase in the number of people employed in the public sector is the increasing demand for health care services. The population of the UK is ageing, and there is a growing number of people with chronic conditions such as diabetes, heart disease, and cancer. This has led to an increase in the number of people who need to be treated in hospitals and other health care settings.