



**— GUIA —**  
**FARMACOTERAPÊUTICO**  
**DO DSEI MG/ES**  
**—**

**Governador Valadares**  
**2022**

**— GUIA —**  
**FARMACOTERAPÊUTICO**  
**DO DSEI MG/ES**  
**—**



Ministério da Saúde  
Secretaria Especial de Saúde Indígena  
Distrito Sanitário Especial Indígena Minas Gerais e Espírito Santo

**— GUIA —**  
**FARMACOTERAPÊUTICO**  
**DO DSEI MG/ES**  
—

1ª edição

Governador Valadares  
2022



Qualquer parte desta publicação pode ser reproduzida, desde que citada a fonte.

### **Elaboração, distribuição e informações**

Ministério da Saúde  
Secretaria Especial de Saúde Indígena  
Distrito Sanitário Especial Indígena Minas Gerais e Espírito Santo  
Divisão de Atenção à Saúde Indígena - Assistência Farmacêutica

### **Organização**

Farm<sup>a</sup>. Reile Moreira de Amorim Firmato  
Farm<sup>a</sup>. Sabrina Menezes Gonçalves Pereira  
Farm<sup>a</sup>. Tatiane da Silva Matos  
Prof<sup>a</sup>. Carina Carvalho Silvestre  
Prof<sup>a</sup>. Karen Luise Lang  
Prof<sup>a</sup>. Patrícia Aparecida Baumgratz de Paula  
Prof<sup>a</sup>. Simone de Araújo Medina Mendonça

### **Colaboração**

Farm<sup>a</sup>. Elane Moreira de Souza  
Farm<sup>o</sup>. Hilton Túlio Lima dos Santos  
Farm<sup>a</sup>. Melissa de Holanda Batisti  
Farm<sup>a</sup>. Roberta Laiane Dias  
Farm<sup>a</sup>. Simone Predroso Leite  
Farm<sup>a</sup>. Suzana Maria Byrro Costa  
Larissa Torres Fernandes  
Tânia Alessandra Alves

### **Revisão técnica - Subcomissão Editorial:**

Prof<sup>a</sup>. Karen Luise Lang  
Farm<sup>a</sup>. Reile Moreira de Amorim Firmato

### **Capa e Projeto Gráfico:**

DNA Digital

### **Ficha catalográfica**

B823

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI). Distrito Sanitário Especial Indígena Minas Gerais e Espírito Santo (DSEI MG/ES).

Guia Farmacoterapêutico do DSEI MG/ES / Distrito Sanitário Especial Indígena Minas Gerais e Espírito Santo (DSEI MG/ES). - Governador Valadares: [s.n.], 2022.

382 p.

ISBN 978-65-00-36986-1

1. Guia. 2. Formulário Terapêutico. 3. Assistência Farmacêutica. 4. Saúde Indígena. I. Título.

CDU 615.3

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca UFJF/GV











## PREFÁCIO

A utilização de medicamentos constitui uma das intervenções terapêuticas mais frequentes no cuidado em saúde. Quando usados corretamente, os medicamentos podem curar, atenuar, diagnosticar e tratar as doenças, sendo custo-benefício, custo-efetivo e custo-utilidade. Todavia, o uso incorreto destes pode provocar danos, muitas vezes, irreparáveis à saúde de uma população. Assim, conhecer bem os medicamentos utilizados, e os usuários que os utilizarão, são estratégias de grande importância para a garantia do acesso aos medicamentos aos povos indígenas e para a promoção do uso seguro e racional de medicamentos. O presente Guia Farmacoterapêutico reflete o trabalho da Assistência Farmacêutica e da Comissão de Farmácia e Terapêutica do DSEI MG/ES em conjunto com os Departamentos de Farmácia e de Nutrição da Universidade Federal de Juiz de Fora campus Governador Valadares – Minas Gerais. Desejamos que este guia colabore de forma significativa para a segurança na prescrição dos medicamentos, e que se torne uma ferramenta de consulta diária para todos os profissionais de saúde.







## APRESENTAÇÃO

Após transcorridas décadas da criação do Sistema Único de Saúde – SUS (1990), da Política Nacional de Medicamentos (1998), da Política Nacional de Atenção à Saúde dos Povos Indígenas (2002) e da Política Nacional de Assistência Farmacêutica (2004), nas quais foram preconizados o acesso à saúde e aos medicamentos e o uso racional de medicamentos, o presente Guia Farmacoterapêutico busca dar condições para a materialização destes para os povos indígenas no cotidiano dos serviços de saúde, enquanto atributo de cidadania.

Este guia é fruto de uma construção coletiva e que envolveu profissionais de saúde e docentes que se dedicam à saúde pública. O Guia Farmacoterapêutico na sua 1ª edição contém informações científicas, isentas de conflitos de interesse e com base nas evidências em saúde, sobre os fármacos constantes da na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) aprovada em 2020, no aplicativo Medsus (2019) e no Formulário Terapêutico Nacional – FTN (2010). Esse guia visa dar subsídios aos profissionais de saúde atuantes na saúde indígena para a prescrição e a dispensação dos medicamentos com uso racional, levando em consideração a diversidade cultural dos povos indígenas. A estrutura do guia favorece a consulta de forma rápida e objetiva, adequada ao cotidiano dos serviços de saúde.

Todavia, um grande desafio que se impõe é a materialização do Guia Farmacoterapêutico no cotidiano desses serviços. Para tanto, torna-se necessário um amplo trabalho de divulgação e conscientização sobre a racionalidade da prescrição entre os médicos e odontólogos.

Deixamos aqui registrado nossos agradecimentos aos colegas que com seu esforço qualificado, idôneo, dedicado e voluntário tornaram esse guia uma realidade.

Desejamos que este guia seja reflexo do nosso compromisso com a segurança dos usuários da saúde indígena. Esperamos que ele possa servir de referência para futuros trabalhos nas áreas da assistência farmacêutica e do cuidado farmacêutico.







## SUMÁRIO

|                                                                      |     |
|----------------------------------------------------------------------|-----|
| 1. ACICLOVIR .....                                                   | 17  |
| 2. ÁCIDO ACETILSALICÍLICO .....                                      | 19  |
| 3. ÁCIDO FÓLICO.....                                                 | 23  |
| 4. ÁCIDO VALPROICO OU VALPROATO DE SÓDIO .....                       | 25  |
| 5. ÁGUA PARA INJETÁVEIS.....                                         | 30  |
| 6. ALBENDAZOL .....                                                  | 32  |
| 7. ALENDRONATO DE SÓDIO .....                                        | 33  |
| 8. <i>Aloe vera (L.) Burm. f.</i> (BABOSA) .....                     | 35  |
| 9. ALOPURINOL.....                                                   | 36  |
| 10. AMIODARONA, CLORIDRATO .....                                     | 39  |
| 11. AMITRIPTILINA, CLORIDRATO .....                                  | 45  |
| 12. AMOXICILINA .....                                                | 49  |
| 13. AMOXICILINA + CLAVULANATO DE POTÁSSIO.....                       | 52  |
| 14. ANLÓDIPINO .....                                                 | 55  |
| 15. ATENOLOL.....                                                    | 57  |
| 16. ATROPINA, SULFATO .....                                          | 60  |
| 17. AZITROMICINA.....                                                | 63  |
| 18. BECLOMETASONA, DIPROPIONATO .....                                | 68  |
| 19. BENZILPENICILINA BENZATINA .....                                 | 71  |
| 20. BENZILPENICILINA PROCAÍNA + BENZILPENICILINA<br>POTÁSSICA .....  | 75  |
| 21. BETAMETASONA, ACETATO + BETAMETASONA, FOSFATO<br>DISSÓDICO ..... | 77  |
| 22. BIPERIDENO, CLORIDRATO .....                                     | 81  |
| 23. BUDESONIDA.....                                                  | 82  |
| 24. CAPTOPRIL.....                                                   | 86  |
| 25. CARBAMAZEPINA.....                                               | 90  |
| 26. CARBONATO DE CÁLCIO .....                                        | 98  |
| 27. CARBONATO DE CÁLCIO + COLECALCIFEROL .....                       | 101 |



|                                                              |     |
|--------------------------------------------------------------|-----|
| 28. CARVEDILOL.....                                          | 104 |
| 29. CEFALEXINA .....                                         | 107 |
| 30. CEFTRIAXONA.....                                         | 110 |
| 31. CETOCONAZOL .....                                        | 114 |
| 32. CIANOCOBALAMINA.....                                     | 115 |
| 33. CIPROFLOXACINO, CLORIDRATO.....                          | 118 |
| 34. CLARITROMICINA .....                                     | 123 |
| 35. CLOMIPRAMINA, CLORIDRATO .....                           | 127 |
| 36. CLONAZEPAM .....                                         | 131 |
| 37. CLORETO DE SÓDIO.....                                    | 134 |
| 38. CLOREXIDINA, DIGLICONATO .....                           | 136 |
| 39. CLORPROMAZINA, CLORIDRATO .....                          | 138 |
| 40. <i>Cynara scolymus L.</i> (ALCACHOFRA).....              | 143 |
| 41. DEXAMETASONA .....                                       | 144 |
| 42. DEXCLORFENIRAMINA, MALEATO .....                         | 151 |
| 43. DIAZEPAM.....                                            | 153 |
| 44. DIGOXINA.....                                            | 156 |
| 45. DIPIRONA SÓDICA .....                                    | 163 |
| 46. DOXAZOSINA, MESILATO .....                               | 165 |
| 47. ENALAPRIL, MALEATO .....                                 | 167 |
| 48. EPINEFRINA .....                                         | 171 |
| 49. ESPIRONOLACTONA .....                                    | 173 |
| 50. FENITOÍNA SÓDICA .....                                   | 177 |
| 51. FENOBARBITAL .....                                       | 183 |
| 52. FINASTERIDA .....                                        | 188 |
| 53. FLUCONAZOL .....                                         | 190 |
| 54. FLUOXETINA, CLORIDRATO .....                             | 195 |
| 55. FUROSEMIDA .....                                         | 200 |
| 56. GENTAMICINA, SULFATO .....                               | 204 |
| 57. GLIBENCLAMIDA .....                                      | 206 |
| 58. GLICEROL .....                                           | 209 |
| 59. GLICLAZIDA .....                                         | 211 |
| 60. GLICOSE .....                                            | 212 |
| 61. <i>Glycine max (L.) Merr.</i> (ISOFLAVONA-DE-SOJA) ..... | 214 |
| 62. HALOPERIDOL E HALOPERIDOL, DECANOATO .....               | 215 |

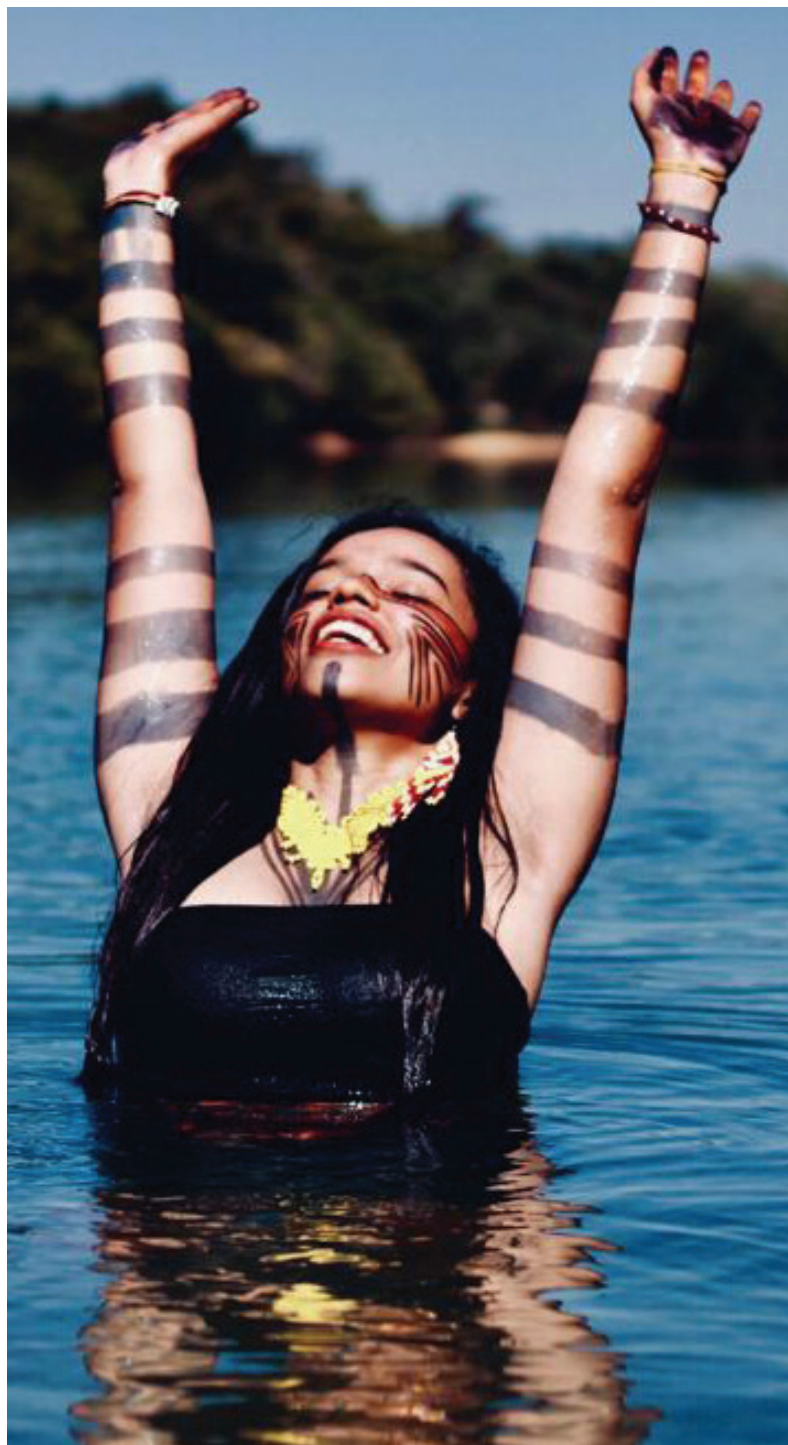
|                                                                             |     |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----|
| 63. <i>Harpagophytum procumbens</i> DC. ex Meissn.<br>(GARRA-DO-DIABO)..... | 220 |
| 64. HIDROCLOROTIAZIDA .....                                                 | 221 |
| 65. HIDROCORTISONA, ACETATO E SUCCINATO SÓDICO ..                           | 224 |
| 66. HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO .....                                             | 229 |
| 67. HIPROMELOSE .....                                                       | 231 |
| 68. IBUPROFENO .....                                                        | 232 |
| 69. IPRATRÓPIO, BROMETO .....                                               | 237 |
| 70. ISOSSORBIDA, DINITRADO E MONONITRATO .....                              | 239 |
| 71. ITRACONAZOL.....                                                        | 240 |
| 72. IVERMECTINA.....                                                        | 246 |
| 73. LACTULOSE.....                                                          | 249 |
| 74. LEVODOPA + BENSERAZIDA .....                                            | 250 |
| 75. LEVONORGESTREL + ETINILESTRADIOL.....                                   | 252 |
| 76. LEVOTIROXINA SÓDICA.....                                                | 255 |
| 77. LIDOCAÍNA, CLORIDRATO .....                                             | 258 |
| 78. LIDOCAÍNA, CLORIDRATO + EPINEFRINA,<br>HEMITARTARATO .....              | 261 |
| 79. LORATADINA .....                                                        | 263 |
| 80. LOSARTANA POTÁSSICA.....                                                | 265 |
| 81. <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek (ESPINHEIRA-SANTA).....     | 268 |
| 82. MEDROXIPROGESTERONA, ACETATO .....                                      | 269 |
| 83. METFORMINA, CLORIDRATO .....                                            | 273 |
| 84. METILDOPA.....                                                          | 277 |
| 85. METOCLOPRAMIDA, CLORIDRATO .....                                        | 279 |
| 86. METOPROLOL, SUCCINATO .....                                             | 283 |
| 87. METRONIDAZOL E BENZOILMETRONIDAZOL .....                                | 286 |
| 88. MICONAZOL, NITRATO .....                                                | 291 |
| 89. <i>Mikania glomerata</i> Spreng. (GUACO).....                           | 293 |
| 90. NIFEDIPINO.....                                                         | 294 |
| 91. NISTATINA .....                                                         | 296 |
| 92. NITROFURANTOÍNA.....                                                    | 298 |
| 93. NORETISTERONA .....                                                     | 301 |
| 94. NORETISTERONA, ENANTATO + ESTRADIOL, VALERATO ....                      | 302 |
| 95. NORTRIPTILINA, CLORIDRATO .....                                         | 304 |

|                                                                                                              |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 96. ÓLEO MINERAL.....                                                                                        | 308 |
| 97. OMEPRAZOL .....                                                                                          | 310 |
| 98. ONDANSETRONA, CLORIDRATO.....                                                                            | 313 |
| 99. OSELTAMIVIR, FOSFATO .....                                                                               | 315 |
| 100. PARACETAMOL .....                                                                                       | 319 |
| 101. PASTA D'ÁGUA .....                                                                                      | 322 |
| 102. PERMANGANATO DE POTÁSSIO .....                                                                          | 323 |
| 103. PERMETRINA .....                                                                                        | 325 |
| 104. PERÓXIDO DE BENZOÍLA.....                                                                               | 327 |
| 105. POLIMIXINA B, SULFATO + NEOMICINA, SULFATO<br>+ FLUOCINOLONA, ACETONIDA + LIDOCAÍNA,<br>CLORIDRATO..... | 328 |
| 106. PREDNISOLONA, FOSFATO SÓDICO .....                                                                      | 329 |
| 107. PREDNISONA .....                                                                                        | 336 |
| 108. PRILOCAÍNA, CLORIDRATO DE + FELIPRESSINA.....                                                           | 341 |
| 109. PROMETAZINA, CLORIDRATO .....                                                                           | 343 |
| 110. PROPRANOLOL, CLORIDRATO .....                                                                           | 347 |
| 111. RINGER + LACTATO.....                                                                                   | 352 |
| 112. SAIS PARA REIDRATAÇÃO ORAL.....                                                                         | 353 |
| 113. SALBUTAMOL, SULFATO .....                                                                               | 355 |
| 114. SINVASTATINA .....                                                                                      | 359 |
| 115. SULFADIAZINA DE PRATA.....                                                                              | 362 |
| 116. SULFAMETOXAZOL + TRIMETOPRIMA.....                                                                      | 365 |
| 117. SULFATO FERROSO .....                                                                                   | 370 |
| 118. SULFATO DE ZINCO.....                                                                                   | 372 |
| 119. TIAMINA, CLORIDRATO .....                                                                               | 374 |
| 120. TIMOLOL, MALEATO .....                                                                                  | 376 |
| 121. VARFARINA SÓDICA.....                                                                                   | 378 |











# Guia Farmacoterapêutico do DSEI MG/ES

## 1. ACICLOVIR

### Apresentações

- Comprimido 200 mg.
- Pó para solução injetável 250 mg.
- Creme 5 % (50 mg/ g)

### Indicações<sup>1-4,5</sup>

- Infecção por vírus Herpes simplex (tratamento e profilaxia).
- Infecção por vírus Varicella-zoster em indivíduos imunocomprometidos (tratamento e profilaxia).
- Tratamento de Herpes zoster.

### Contraindicação<sup>3</sup>

- Hipersensibilidade ao aciclovir ou a qualquer componente da formulação.

### Precauções<sup>1-3</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Uso intravenoso (deve ser reservado para tratamento de encefalite, pneumonite e infecções graves e disseminadas, especialmente em neonatos).
  - Pacientes obesos (calcular a dose com base no peso ideal para altura para evitar dose excessiva).
  - Idosos – insuficiência renal (requer ajuste de dose).
  - Outros agentes nefrotóxicos (evitar uso concomitante).
  - Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

### Esquemas de administração<sup>1-4,5</sup>

#### Crianças até 3 meses de idade

- *Infecção por vírus Herpes simplex mucocutânea*: 20 mg/kg, por via intravenosa, em in-

fusão contínua por 1 hora, a cada 8 horas, durante 14 dias. Infecção congênita por vírus Herpes simplex disseminada ou com envolvimento do SNC 20 mg/kg, por via intravenosa, em infusão contínua por 1 hora, a cada 8 horas, durante 21 dias.

#### Crianças de 3 meses a 12 anos

- *Infecção por vírus Herpes simplex em pacientes imunocomprometidos*: 10 mg/kg, por via intravenosa, em infusão contínua por 1 hora, a cada 8 horas, durante 7 dias. Dose máxima de 20 mg/kg, por via intravenosa, a cada 8 horas.
- *Encefalite por vírus Herpes simplex*: 20 mg/kg, por via intravenosa, em infusão contínua por 1 hora, a cada 8 horas, durante pelo menos 10 dias, possivelmente por 14 a 21 dias.
- *Infecção por vírus Varicella-zoster em pacientes imunocomprometidos*: 20 mg/kg, por via intravenosa, em infusão contínua por 1 hora, a cada 8 horas, durante 7 dias. Dose máxima de 20 mg/kg, por via intravenosa, a cada 8 horas.

#### Crianças com mais de 12 anos e Adultos

- *Infecção mucocutânea por vírus Herpes simplex*: 200 mg, por via oral, a cada 4 horas, 5 vezes ao dia, durante 5 dias ou período superior se aparecerem novas lesões durante o tratamento ou se não obter cura completa.
- *Infecção mucocutânea por vírus Herpes simplex em pacientes imunodeprimidos*: 400 mg, por via oral, a cada 4 horas, 5 vezes ao dia, durante 5 dias ou período superior se aparecerem novas lesões durante o tratamento ou se não obter cura completa. 5 mg/kg, por via intravenosa, em infusão contínua por 1 hora, a cada 8 horas, por 7 dias. Dose máxima de

20 mg/kg, por via intravenosa, a cada 8 horas.

- *Infeção genital por vírus Herpes simplex* : 200 mg, por via oral, a cada 4 horas, 5 vezes ao dia, ou 400 mg, por via oral, a cada 8 horas, durante 7 a 10 dias (primeiro episódio) ou 5 dias (recidiva) ou período superior se aparecerem novas lesões durante o tratamento ou se não obter cura completa.
- *Infeção genital por vírus Herpes simplex em pacientes imunodeprimidos*: 400 mg, por via oral, a cada 4 horas, 5 vezes ao dia, durante 7 a 10 dias (primeiro episódio) ou 400 mg, por via oral, de 8 em 8 horas, durante 5 a 10 dias (recidiva) 5 a 10 mg/kg, por via intravenosa, em infusão contínua por 1 hora, a cada 8 horas, durante 2 a 7 dias ou até melhora clínica, seguido de terapia oral para completar pelo menos 10 dias de tratamento em primeiro episódio grave.
- *Prevenção de recidiva de infecção genital por vírus Herpes simplex*: 400 mg, por via oral, a cada 12 horas, ou 200 mg, por via oral, a cada 8 horas, aumentado para 400 mg, por via oral, a cada 8 horas se houver recidiva durante o tratamento, interrompendo o tratamento a cada 6 a 12 meses para reavaliar a frequência de recidiva. Considerar retratamento após 2 a 3 recidivas.
- *Prevenção de recidiva de infecção genital por vírus Herpes simplex em pacientes imunocomprometidos*: De 200 a 400 mg, por via oral, a cada 6 horas, ou 800 mg, por via oral, a cada 12 horas, interrompendo o tratamento a cada 6 a 12 meses para reavaliar a frequência de recidiva. Considerar retratamento após 2 a 3 recidivas.
- *Encefalite por vírus Herpes simplex*: 10 mg/kg, por via intravenosa, em infusão contínua por 1 hora, a cada 8 horas, durante pelo menos 10 dias, possivelmente por 14 a 21 dias.
- *Herpes zoster*: 800 mg, por via oral, a cada

4 horas, 5 vezes ao dia, durante 7 a 10 dias. 5 mg/kg, por via intravenosa, em infusão contínua por 1 hora, a cada 8 horas, durante 5 dias.

- *Infeção por vírus Varicella-zoster em pacientes imunocomprometidos*: 10 mg/kg, por via intravenosa, em infusão contínua durante 1 hora, a cada 8 horas, durante 7 dias. Dose máxima 20 mg/kg, por via intravenosa, a cada 8 horas.

### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes**<sup>3, 4, 5</sup>

- Início de efeito: 1,5 a 2,5 horas (oral).
- Meia-vida: 2 a 19,5 horas (dependente da função renal).
- Excreção: renal (62% a 91%).

### **Efeitos adversos**<sup>2, 3, 5</sup>

- Náusea e vômito (7%), diarreia (8% a 9%), epigastralgia.
- Erupção cutânea (4% a 5%).
- Cefaleia (13%).
- Tromboflebite (14%), necrólise ao extravasamento.
- Agitação, confusão mental, letargia, tremor, alucinação (1%).
- Neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucocitose e neutrofilia (menor que 1%).
- Elevação transitória da creatinina sérica (4% a 5%), insuficiência renal (5% a 10%), hematúria (1%) quando usado em altas doses.

### **Interações medicamentosas**<sup>3</sup>

*Interações moderadas a graves:*

- Ácido valproico, fenitoína, fosfenitoína podem ter seu efeito reduzido por aciclovir. Considerar terapia com outro antiviral.
- Zidovudina: aumento de letargia e fadiga. Alertar paciente quanto ao risco de fadiga excessiva pelo uso concomitante do aciclovir com zidovudina.

**Orientações ao paciente**<sup>3</sup>

- Orientar para a necessidade de aumento da ingestão hídrica durante o tratamento.
- Evitar relações sexuais enquanto estiver com herpes genital.
- Usar preservativo masculino para evitar doenças sexualmente transmissíveis.
- Esclarecer o paciente, que apesar da frequência a cada 4 horas, a dose oral da madrugada não deve ser feita e que não haverá prejuízo no efeito terapêutico.
- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses.

**Aspectos farmacêuticos**<sup>3,4</sup>

- Armazenar à temperatura ambiente, entre 15 a 25 °C. Manter ao abrigo do ar, calor, luz direta e umidade.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Após reconstituição com água estéril para injeção, a diluição em glicose a 5% ou solução de cloreto de sódio a 0,9% é estável por 24 horas.
- Incompatibilidades: água bacteriostática para injeção, aztreonam, dobutamina, dopamina, foscarnete, idarrubicina, levofloxacino, meropeném, ondansetrona, piperacilina sódica/tazobactam, sargramostim, vinorelbina.

**ATENÇÃO:** devido ao risco de precipitação do aciclovir nos túbulos renais, recomendar o aumento de ingestão hídrica durante o tratamento. No caso de administração intravenosa, evitar infusão por tempo inferior a uma hora, para prevenir danos renais<sup>3</sup>.

**Referências**

- 1 WHO Model Formulary, 2008. Disponível em [www.who.int/selection\\_medicines/list/WMF2008.pdf](http://www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf) 2.
- 2 BNF 57 – British National Formulary. London: British Medical Association and The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2009. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc>.
- 3 KLASCO R. K. (Ed): DRUGDEX® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <http://www.portaldapesquisa.com.br/>.
- 4 KLASCO R. K. (Ed): Martindale. The Extra-Pharmacopoeia. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <http://www.portaldapesquisa.com.br/>
- 5 KUCHENBECKER, R. S. Antivirais. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C.(Ed.). Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 450 p.

## 2. ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

**Apresentações**<sup>1</sup>

- Comprimidos 100 mg e 500 mg.

**Indicações**<sup>2,3,4</sup>

- Dor leve a moderada, febre e enxaqueca.
- Processos inflamatórios.
- Profilaxia e tratamento de doenças tromboembólicas.

- Prevenção de trombose em cirurgias cardíacas.
- Prevenção secundária de evento vascular encefálico transitório.
- Acidente vascular cerebral.
- Prevenção de infarto agudo do miocárdio.
- Tratamento adjuvante em angina estável e instável.



- Suspeita de infarto agudo do miocárdio.
- Tratamento de enfarte agudo do miocárdio em associação com trombolítico.
- Terapia após angioplastia com e sem implantação de stent.

### **Contraindicações** <sup>2, 3, 4, 5</sup>

- Hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico, anti-inflamatórios não-esteroides ou outro componente da formulação.
- Asma, rinite ou pólipos nasais (pode ocorrer grave urticária, angioedema ou broncoespasmo).
- Crianças e adolescentes com menos de 16 anos (risco de síndrome de Reye).
- Ulceração péptica prévia ou ativa.
- Hemofilia e outras doenças hemorrágicas.
- Insuficiência cardíaca grave.
- Tratamento de gota.

### **Precauções** <sup>5, 3, 4</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Doenças alérgicas.
  - Anemia.
  - Desidratação.
  - Deficiência de G6PD.
  - Tireotoxicose.
  - Hipertensão.
  - Uso de medicamentos que aumentam o risco de sangramento (por exemplo anticoagulantes, agentes antiplaquetários, anti-inflamatórios não-esteroidais).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).
- Insuficiência hepática grave (ver apêndice C).
- Lesão renal grave (ver apêndice D).
- Idosos (ver apêndice E).

### **Esquemas de administração** <sup>2, 3, 4</sup>

#### **Adultos**

- *Dor leve a moderada, febre e enxaqueca*: 500 a

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

- *Processos inflamatórios*: 1.000 a 1.500 mg, por via oral, a cada 6 horas. Dose máxima diária: 4 a 6 g.
- *Profilaxia e tratamento de doença tromboembólica*: 100 a 200 mg, por via oral, a cada 24 horas.
- *Prevenção de formação de trombo após cirurgia cardíaca*: 100 a 300 mg, por via oral, a cada 24 horas.
- *Prevenção secundária de evento vascular encefálico transitório, acidente vascular cerebral*: 100 a 300 mg, por via oral, a cada 24 horas, com início nas primeiras horas após o episódio e mantida durante tempo indeterminado.
- *Prevenção de infarto agudo do miocárdio, terapia adjuvante em angina estável e instável*: 100 a 300 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante tempo indeterminado.
- *Terapia de infarto agudo do miocárdio em associação com trombolítico*: 150 a 300 mg, por via oral, em dose única administrada precocemente após o diagnóstico. Dose de manutenção de 100 mg, por via oral, a cada 24 horas.
- *Terapia após angioplastia com inserção de stent coronariano*: 300 mg, por via oral, pelo menos 2 horas antes da inserção, e após, 150 a 300 mg, por via oral, a cada 24 horas.

### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes** <sup>2, 3, 4</sup>

- Biodisponibilidade variável (alimentos retardam absorção).
- Início de efeito em 15 a 20 minutos (analgésico, antipirético e anti-inflamatório) ou 1 a 7,5 minutos (antiplaquetário).
- Duração da ação de 4 a 6 horas.
- Ligação às proteínas plasmáticas de 50% a 80%.
- Volume de distribuição de 150 a 170 mL/kg.

- Metabolizado pelo fígado.
- Meia-vida de eliminação do ácido acetilsalicílico de 15 a 20 minutos; salicilatos (dose dependente) de 2,5 a 3 horas (500 mg) ou 5 a 6 horas (acima de 1.000 mg).
- Excretado pelos rins.
- Meia-vida de eliminação de 20 a 60 minutos.

### Efeitos adversos <sup>3</sup>

- Desordens da coagulação sanguínea, hemólise, hemorragia, anemia por deficiência de ferro, hemorragia ou hematoma pós-operatório.
- Esofagite, hemorragia gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, indigestão.
- Síndrome de Reye.
- Reações de hipersensibilidade, reação de sensibilidade cruzada com outros AINEs.
- Edema cerebral, coma, confusão, tontura, alterações no eletroencefalograma, cefaleia, hemorragia cerebral, letargia, convulsões.
- Nefrite intersticial, nefrotoxicidade, necrose papilar, proteinúria, lesão renal.
- Hipertensão, vasodilatação, angioedema, falência cardíaca.
- Hipercalemia, hipoglicemia, acidose metabólica, alcalose metabólica.
- Hepatite, hepatotoxicidade, aumento das enzimas hepáticas.
- Transtorno da articulação do quadril.
- Broncoespasmo, congestão nasal, edema pulmonar.
- Ototoxicidade, zumbido.
- Agitação, delírio.
- Urticária.

### Interações medicamentosas <sup>3</sup>

- *Associações contraindicadas:*
  - Tamarindo: Uso concomitante pode levar ao aumento na exposição ao ácido acetilsalicílico.
  - Vacina do vírus da varicela: aumenta o risco de desenvolvimento da síndrome de Reye.

- Álcool: pode ocorrer aumento do risco de sangramento. Não ingerir álcool durante o tratamento.
- *Interações de moderadas a graves:*
  - Ácido valpróico: pode ocorrer aumento das concentrações séricas de ácido valpróico livre. Com doses repetidas, monitorar concentração plasmática de ácido valpróico, sintomas de toxicidade do ácido valpróico e enzimas hepáticas.
  - Anisindiona, dicumarol: pode ocorrer aumento da atividade anticoagulante e risco de sangramento. A administração combinada deve ser evitada sempre que possível. Quando administrados juntos, monitorar paciente cuidadosamente. Ajuste da dose do anticoagulante pode ser necessário.
  - Antidepressivos tricíclicos, tirofibana, heparinas de baixo peso molecular, ticlopidina, duloxetina, venlafaxina, tenecteplase: aumento do risco de sangramento. Realizar monitoramento e em tratamentos contínuos rever dose do ácido acetilsalicílico.
  - Betametasona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, cortisona, triancinolona, dexametasona, parametasona: aumento do risco de ulcerações gastrointestinais e diminuição das concentrações séricas do ácido acetilsalicílico. Realizar monitoramento e em tratamentos contínuos rever dose dos corticoides.
  - Bloqueadores beta-adrenérgicos: diminuição do efeito antihipertensivo. Realizar monitoramento e em tratamentos contínuos rever dose dos anti-hipertensivos.
  - Captopril, enalapril, lisonipril, delapril, imidapril, temocapril: diminui a efetividade dos anti-hipertensivos. Avaliar a relação risco/benefício e em tratamentos contínuos rever dose dos anti-hipertensivos.
  - Celecoxibe: aumento do risco de sangramento. Realizar monitoramento, principalmen-

- te quando são utilizadas altas doses de ácido acetilsalicílico. Baixas doses de ácido acetilsalicílico são toleradas na terapia concomitante.
- Ciclosporina: pode ocorrer aumento do risco de nefrotoxicidade da ciclosporina. Acompanhar e fazer ajuste de dose da ciclosporina e considerar redução na dose do ácido acetilsalicílico.
  - Desvenlafaxina: aumento do risco de sangramento. Monitorar o paciente para sinais de sangramento.
  - Dipirona: pode ocorrer diminuição do efeito antiagregante do ácido acetilsalicílico. Realizar monitoramento e em tratamentos contínuos rever dose do ácido acetilsalicílico. Administrar o ácido acetilsalicílico 30 minutos antes da dipirona.
  - Diuréticos poupadores de potássio: pode reduzir a eficácia do diurético e induzir hipercalemia ou possível nefrotoxicidade. Monitorar função renal e rever dose dos diuréticos.
  - Diuréticos de alça: pode reduzir a eficácia do diurético e o efeito antihipertensivo. Monitorar função renal e rever dose dos diuréticos.
  - Diuréticos tiazídicos: Diminuição do efeito diurético e da eficácia do antihipertensivo.
  - Monitorar função renal e rever dose dos diuréticos.
  - Estreptoquinase: aumento do risco de complicações hemorrágicas. Evitar uso concomitante.
  - Fenilbutazona: pode ocorrer aumento dos níveis de urato e risco adicional para hemorragia. Realizar monitoramento dos pacientes.
  - Ginkgo: aumento do risco de sangramento. Monitorar sinais de sangramento.
  - Ibuprofeno: possível redução do efeito antiplaquetário do ácido acetilsalicílico. Uso concomitante deve ser evitado (aumento dos efeitos adversos), mas caso este seja necessário, usar o ácido acetilsalicílico pelo menos 30 minutos antes ou 8 horas após a administração de ibuprofeno.
  - Inibidores da recaptação de serotonina (citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina): aumento do risco de sangramento. Monitorar pacientes em relação a sinais de sangramento.
  - Metotrexato: aumento da toxicidade do metotrexato (leucopenia, trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidade e ulcerações de mucosa). Realizar monitoramento e em tratamentos contínuos rever dose do ácido acetilsalicílico ou do quimioterápico.
  - Nefazodona, rofecoxibe: pode ocorrer aumento do risco de sangramento. Monitorar o paciente para os sinais de sangramento.
  - Nitroglicerina: aumento das concentrações de nitroglicerina e diminuição da função plaquetária. Realizar monitoramento e em tratamentos contínuos rever dose do ácido acetilsalicílico.
  - Probenecida: Uso concomitante pode levar a redução da exposição a esse medicamento. Evitar a utilização de altas doses de ácido acetilsalicílico concomitantemente com probenecida em pacientes com gota. Doses pequenas parecem produzir apenas interferência mínima.
  - Tacrolimus: aumento do risco de insuficiência renal aguda. Monitorar a função renal do paciente em casos de tratamentos concomitantes.
- Orientações aos pacientes <sup>3</sup>**
- Orientar para ingerir o medicamento com alimentos ou grande quantidade de água para evitar desconforto gastrointestinal.
  - Reforçar a importância de evitar o uso de bebidas alcoólicas.
  - Alertar que é importante notificar imediatamente ao médico se apresentar os seguintes efeitos adversos: dor de estômago forte, vô-

mito com sangue ou vômito com aparência de grumos de café, sangue nas fezes ou urina, exantema ou bolhas na pele com prurido intenso, inchaço da face ou pálpebras, respiração difícil ou ruidosa, muita tontura ou sonolência, zumbido no ouvido.

#### Apêndice A - Fármacos e gestação

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: O uso de salicilatos durante a gravidez pode ocasionar efeitos adversos para o feto e a mãe. Evitar o uso nos últimos 3 meses de gravidez, pois pode levar a um prolongamento do período gestacional e fechamento prematuro do canal arterial. Avaliar os benefícios potenciais do tratamento para a mãe contra os riscos potenciais para o feto.

#### Apêndice B - Fármacos e amamentação

- Comentário: Uso criterioso durante a amamentação. Evitar tratamento prolongado. Observar anorexia, anemia hemolítica, petéquias, tempo de sangramento prolongado e acidose metabólica no lactente. Risco em potencial de síndrome de Reye.

#### Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática

- Comentário: Deve ser usado com muita cautela em casos graves de insuficiência hepática. Pode ocorrer aumento do risco de hemorragia gastrointestinal em casos de insuficiência hepática grave.

#### Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal

- Comentário: Usar com extrema cautela em casos graves de insuficiência renal. Pode ocorrer retenção de sódio e água, deterioração da função renal e aumento do risco de hemorragia gastrointestinal.

#### Apêndice E - Fármacos e idosos

- Comentário: Idosos têm risco aumentado de sangramento com o uso de ácido acetilsalicílico, principalmente nos casos de doses acima de 325 mg/dia por tempo prolongado.

#### Referências

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2017. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Wolters Kluwer. UpToDate. Disponível em: <https://www.uptodate.com>. 2017.
- 3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 5 Stuart, MC., Kouimtzi, M. Hill S. WHO Model Formulary 2008. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16879e/s16879e.pdf>. 2008.

## 3. ÁCIDO FÓLICO

#### Apresentações<sup>1</sup>

- Comprimido 5 mg.
- Solução oral 0,2 mg/mL.

#### Indicações<sup>2,3,4,5</sup>

- Prevenção de defeito do tubo neural na gravidez.
- Prevenção de macrocitose em pacientes com doença falciforme e em uso de hidroxiúria.
- Anemia megaloblástica por deficiência de ácido fólico.
- Anemia hemolítica autoimune.

### **Contraindicações** <sup>6</sup>

- Hipersensibilidade ao ácido fólico.

### **Precauções** <sup>4, 6</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
- Mulheres que recebem terapia anticonvulsivante (ácido fólico pode reduzir ação do anticonvulsivante);
- Anemia perniciosa e outras anemias megaloblásticas causadas por deficiência de vitamina B12, especialmente em idosos.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): A.
- Aleitamento materno (ver apêndice B).

### **Esquemas de administração** <sup>2, 7, 3, 8, 6, 9, 5</sup>

#### **Crianças**

- *Anemia megaloblástica por deficiência de ácido fólico*: Iniciar com 1 mg por dia, por via oral, independentemente da idade, até que índices sanguíneos voltem ao normal e, após, utilizar a dose diária de manutenção recomendada:
  - Lactentes: 0,1 mg por dia, por via oral.
  - Até 3 anos: 0,3 mg por dia, por via oral.
  - 4 anos ou mais: 0,4 mg por dia, por via oral.

#### **Adultos**

- *Prevenção de defeito do tubo neural na gravidez*: 400 microgramas por dia, por via oral, administrados pelo menos 30 dias antes de engravidar, mantendo a dose até o final da gestação.
- Nota: em mulheres com antecedentes de anormalidades do tubo neural, utilizar 5 mg ao dia, por via oral, por pelo menos 30 dias antes de engravidar, mantendo a dose até o final da gestação.
- *Prevenção de macrocitose em pacientes com doença falciforme e em uso de hidroxiuréia*: 5 mg/dia, por via oral, três vezes por semana durante o uso da hidroxiuréia.
- *Anemia megaloblástica por deficiência de ácido fólico*: Iniciar com 1 mg/dia, por via oral,

até que índices sanguíneos voltem ao normal e, após, utilizar a dose diária de manutenção recomendada:

- 0,4 mg/dia para adultos e 0,8 mg/dia para mulheres grávidas e lactantes.
- *Anemia hemolítica autoimune*: 5 a 10 mg/dia, por via oral, 1 vez ao dia.

### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes** <sup>6</sup>

- Biodisponibilidade: 76 a 93%.
- Pico de concentração: entre 30 e 60 minutos;
- Extensivamente metabolizado pelo fígado.
- Metabólito ativo: 5-metiltetrahydrofolato, que é extensamente ligado a proteínas plasmáticas.
- Eliminação renal 30% quase completamente sob a forma de metabólitos. Também pode ser excretado pela bile.

### **Efeitos adversos** <sup>6</sup>

- Eritema, prurido, urticária.
- Náusea, distensão abdominal, desconforto, flatulência, disgeusia.
- Anafilaxia.
- Distúrbios do sono, confusão, irritabilidade, agitação, dificuldade de concentração, depressão, tontura.

### **Interações medicamentosas** <sup>6</sup>

- *Interação de moderada a grave*:
  - Fenitoína: o uso concomitante pode levar a redução das concentrações plasmáticas de ácido fólico, com possível redução dos efeitos. Monitorar concentração de fenitoína e ajustar dose, se necessário.

### **Orientações aos pacientes** <sup>6, 8</sup>

- Orientar para notificar em caso de aparecimento de manifestações neurológicas,
- gastrintestinais e alérgicas.
- Alertar para usar a dose esquecida o mais bre-



ve possível. Se estiver perto da hora regular, ingerir a dose normal e ignorar a dose esquecida. Alertar para não usar duas doses ao mesmo tempo.

- Orientar os pacientes a evitar ingestão de álcool durante o uso deste medicamento.
- Orientar mulheres a informar ao médico se estão ou planejam engravidar.
- Informações adicionais para o processo de orientação do paciente estão disponíveis na versão do FTN para o usuário.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Comentário: Distribuído no leite materno. Compatível com a amamentação, apresentando risco mínimo para o lactente.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Distribuído no leite materno. Compatível com a amamentação, apresentando risco mínimo para o lactente.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2017. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria conjunta SAS/SCTIE/MS no 5, de 19 de fevereiro de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>. 2018.
- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Gestação de alto risco: manual técnico. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_tecnico\\_gestacao\\_alto\\_risco.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tecnico_gestacao_alto_risco.pdf). 2012.
- 4 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 5 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 1.308, de 22 de novembro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da anemia hemolítica autoimune. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/03/pcdt-anemia-hemol-autoimune-livro-2013.pdf>. 2013.
- 6 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 7 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos da Atenção Básica: Saúde das Mulheres. Disponível em: [http://189.28.128.100/dab/docs/portal-dab/publicacoes/protocolo\\_saude\\_mulher.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/portal-dab/publicacoes/protocolo_saude_mulher.pdf). 2016. p. 230.
- 8 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 9 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Cadernos de Atenção Básica - Atenção ao pré-natal de baixo risco. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br>. 2012.

## **4. ÁCIDO VALPROICO OU VALPROATO DE SÓDIO**

#### **Apresentações <sup>1</sup>**

- Comprimido ou cápsula 250 mg.
- Comprimido 500 mg.
- Solução oral ou xarope 50 mg/mL.

### **Indicações por Diretrizes do Ministério da Saúde** <sup>2, 3, 4</sup>

- Epilepsia.
- Transtorno afetivo bipolar.
- Dor crônica.

### **Outras indicações** <sup>5, 6</sup>

- Enxaqueca - profilaxia.

### **Contraindicações** <sup>5, 6</sup>

- Hipersensibilidade ao valproato de sódio ou ao ácido valproico.
- História pessoal ou familiar de disfunção hepática grave.
- Transtornos no ciclo da ureia.
- Porfirias agudas.
- Doenças mitocondriais conhecidas ou suspeitas.
- Gravidez.
- Prevenção de enxaqueca em mulheres grávidas.

### **Precauções** <sup>3, 7, 6, 5</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Lúpus eritematoso sistêmico;
  - Interrupção abrupta pode precipitar estado de mal epiléptico com risco de vida em presença de hipóxia;
  - Reações de hipersensibilidade em múltiplos órgãos;
  - Uso concomitante de antibióticos carbapenêmicos;
  - Hiperamonemia com ou sem encefalopatia;
  - Hipotermia com ou sem hiperamonemia;
  - Trombocitopenia, mielodisplasia e distúrbios de coagulação;
  - Pode ocorrer estimulação da replicação do HIV e CMV;
  - Pensamentos e comportamentos suicidas foram relatados; monitoramento recomendado.

### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes** <sup>6</sup>

- Ligação às proteínas: 90%, mas pode ser reduzida em neonatos, idosos, hepatopatas (2 a 2,6 vezes), nefropatas e usuários de outros medicamentos.
- Resposta inicial: 30 minutos.
- Pico de resposta: 2 semanas Pico de concentração: 1 a 4 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (70 a 80%) na forma conjugada. É dialisável, sendo removidos 20%.
- Meia-vida de eliminação: 6-17 horas; 10 a 67 horas (neonatos com menos de 10 dias de vida); 7 a
- 13 horas (neonatos com mais de 2 meses de vida) e 12 a 18 horas (hepatopatas).

### **Efeitos adversos** <sup>2, 6, 3, 4</sup>

- Alopecia (6% a 24%), pseudolinfoma cutâneo, erupção cutânea (6%), síndrome de Stevens-Johnson, petéquias (superior a 1% a menos de 5%), suor (0,9%), necrólise epidérmica tóxica.
- Hiperamonemia, aumento do apetite (6%), porfiria aguda intermitente, deficiência nutricional de carnitina, hiperglicemia, hiperprolactinemia, hiponatremia, dislipidemia, síndrome metabólica, aumento no nível de TSH, síndrome de secreção inadequada de hormônio antidiurético, perda de peso (6%), ganho de peso (4% a 9%).
- Dor abdominal (9% a 23%), constipação (5%), diarreia (12% a 23%), indigestão (8% a 13%), náuseas (22% a 48%), vômitos (11% a 27%); pancreatite (1% a menos de 5%), hematêmese (1% a menos de 5%), perda de apetite (4% a 12%), alterações de paladar (1,9%).
- Dor lombar (8%), redução da densidade mineral óssea, fratura do osso, osteopenia, osteoporose, miopatia secundária, artralgia

(superior a 1% a menos de 5%), miastenia generalizada (superior a 1% a menos de 5%), mialgia (superior a 1% a menos de 5%).

- Amnésia (4% a 7%), astenia (3% a 20%) (10% a 27%), ataxia (7%) (8%), cefaleia (5% a 31%), sonolência (17% a 30%), tremor (9% a 57%); distúrbios no pensamento (6%), alterações do humor (6%), coma e encefalopatia induzidos pela hiperamonemia, encefalopatia, pseudoatrofia cerebral, tontura (12% a 25%), insônia (9% a 15%), comportamento anormal, demência, doenças desmielinizantes do sistema nervoso central, doença extrapiramidal, cognição prejudicada, mioclonia, parestesia (1% a menos de 5%), convulsão, nervosismos (até 11%), hipoestesia (0,6%).
- Depressão (4% a 5%), distúrbios da atenção, nervosismo (7% a 11%), mudanças de humor (6%), alterações comportamentais, amnésia, pensamentos suicidas, ansiedade (superior a 1% a menos de 5%), euforia (0,9%), alucinações, transtorno psicótico.
- Ambliopia, visão embaçada, diplopia (16%), nistagmo (1% a 8%), visão anormal (superior a 1% a menos de 5%).
- Doenças infecciosas, febre (2%), gripe (12%), síndrome de Reye, dor, mal-estar (1,3%)
- Reação de hipersensibilidade (rara), Infecção por HIV (progressão), hipogamaglobulinemia, lúpus sistêmicos, síndrome de hipersensibilidade medicamentos, anafilaxia.
- Trombocitopenia dose dependente (1% a 27%), síndrome mielodisplásica, equimose (4% a 5%), leucemia promielocítica aguda, distúrbio de coagulação sanguínea, deficiência de fator VII, mielossupressão, neutropenia, pancitopenia, deficiência de proteína C, aplasia pura dos glóbulos vermelhos, desordem de inibição do fator de von Willebrand.
- Hepatite, TGO/TGP aumentados (1% a me-

nos de 5%), hepatotoxicidade, síndrome do desaparecimento do ducto biliar.

- Palpitação (1% a menos de 5%), taquicardia (1% a menos de 5%), edema periférico (3% a 8%), dor no peito (1% a menos de 5%), hipertensão (1% a menos de 5%), hipotensão (1% a menos de 5%), vasodilatação (0,9%).
- Ototoxicidade – surdez (1% a menos de 5%), zumbido (1% a 7%), otite média (1% a menos de 5%), perda de audição.
- Derrame pleural (raro), Bronquite (5%), dispnéia (5%), faringite (8%), infecção do trato respiratório (12% a 20%), rinite (5%), hemorragia pulmonar, epistaxe (superior a 1% a menos de 5%), pneumonia (superior a 1% a menos de 5%), sinusite (superior a 1% a menos de 5%), faringite (0,6%).
- Síndrome de Fanconi, enurese noturna.
- Hipofunção testicular.

#### **Interações medicamentosas <sup>6</sup>**

- *Associações contraindicadas:*
    - Carbapenêmicos (meropenem, ertapenem, imipenem): diminuição dos efeitos anticonvulsivantes do ácido valproico. Não recomendado o uso concomitante.
    - Ginkgo biloba: pode resultar na redução da efetividade do valproato. Evitar o uso concomitante.
  - *Interações de moderadas a grave:*
    - Aciclovir: pode resultar na redução das concentrações plasmáticas de valproato e potencial aumento das convulsões. Monitorar as concentrações plasmáticas de valproato; pode ser necessário aumento de dose. Considerar a substituição do aciclovir por outro antiviral.
- Ácido acetilsalicílico: pode resultar no aumento da concentração sérica de valproato. Uma única dose não representa problemas, entretanto, com doses repetidas, monitorar a concentração plasmática do valproato de sódio.



Carbamazepina: pode resultar em toxicidade pela carbamazepina (ataxia, nistagmo, diplopia, cefaleia, vômitos, apneia, convulsão, coma) e redução da efetividade do valproato. Monitorar para sinais de toxicidade pela carbamazepina. Monitorar os níveis séricos de ácido valproico após início do uso de carbamazepina e considerar aumento na dose de ácido valproico.

Cisplatina: diminuição da concentração de ácido valproico e aumento do risco de convulsão. Monitorar o paciente e considerar aumentar a dose de ácido valproico.

Clomipramina: pode resultar no aumento da toxicidade pela clomipramina (agitação, confusão mental, alucinações, retenção urinária, taquicardia, convulsões, coma). Monitorar o paciente e considerar diminuir a dose de clomipramina.

Colestiramina: pode resultar na redução das concentrações plasmáticas de valproato. Se o uso concomitante for necessário, administrar a colestiramina no mínimo 3 horas após o valproato. Monitorar o paciente para a efetividade do valproato.

Eritromicina: pode resultar em toxicidade ao valproato de sódio (depressão do sistema nervoso central e convulsões). Caso eritromicina e ácido valproico sejam utilizados concomitantemente, acompanhar paciente para sinais de toxicidade ao valproato. Monitorar as concentrações séricas de ácido valproico durante e após a terapia com eritromicina.

Etossuximida: pode resultar no aumento do risco de toxicidade pela etossuximida. Monitorar para alterações nas concentrações plasmáticas de ambos os fármacos.

Felbamato: pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de valproato. Monitorar os níveis de ácido valproico no início ou interrupção do tratamento com felbamato. Tremor, irritabilidade, confusão e agitação são mais comuns quando os níveis séricos de ácido valproi-

co excedem 100 microgramas/mL. A redução da dose do valproato pode ser necessária.

Fenitoína: alteração das concentrações séricas de ambos medicamentos. Monitorar a concentração sérica e a efetividade terapêutica de ambos os medicamentos.

Fenobarbital: pode resultar em efeitos tóxicos ao fenobarbital ou diminuição da eficácia ao valproato de sódio. Com a adição de ácido valproico em um paciente estabilizado com fenobarbital, o paciente deve ser monitorado para sinais de toxicidade. Pode ser necessário reduzir a dose do fenobarbital, em alguns casos. Devido ao aumento de metabolismo do ácido valproico, determinações periódicas de ácido valproico e barbiturato devem ser consideradas.

- Lamotrigina: pode resultar no aumento da meia-vida de eliminação da lamotrigina, determinando toxicidade deste fármaco (fadiga, tontura, ataxia) e aumento do risco de rashes. Diminuir a dose de lamotrigina.
- Lopinavir: redução das concentrações séricas de ácido valproico e aumento das concentrações de lopinavir. Monitorar os níveis de ácido valproico e os sinais de toxicidade relacionada ao lopinavir.
- Lorazepam: pode resultar no aumento das concentrações de lorazepam. A dose de lorazepam deve ser reduzida em 50%. Ainda assim, monitorar o paciente para a eventualidade de ocorrer sedação excessiva e depressão respiratória.
- Mefloquina: pode resultar na perda de controle das convulsões. Monitorar as concentrações plasmáticas de valproato e, se necessário. Monitorar o paciente para o controle das convulsões.
- Nortriptilina: pode aumentar a concentração sérica da nortriptilina. Monitorar os níveis séricos de nortriptilina e considerar diminuir a dose da nortriptilina.

- Olanzapina: diminuição da concentração plasmática de olanzapina. Monitorar a concentração sérica de olanzapina.
- Orlistate: diminuição dos efeitos anticonvulsivantes do ácido valproico. Monitorar o paciente para a frequência e gravidade das convulsões.
- Oxcarbazepina: diminuição da concentração do metabólito ativo da oxcarbazepina. Monitorar o paciente para efeitos terapêuticos da oxcarbazepina.
- Primidona: pode determinar depressão grave do sistema nervoso central. Pacientes fazendo uso concomitante devem ser monitorados para excessiva depressão do sistema nervoso central e neurotoxicidade. Os níveis séricos de primidona e derivados do fenobarbital devem ser monitorados.
- Rifapentina: diminuição da eficácia do ácido valproico. Monitorar os níveis de ácido valproico no soro e ajustar a dose.
- Risperidona: pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de valproato. Monitorar as concentrações plasmáticas de valproato e amônia.
- Ritonavir: redução das concentrações séricas de ácido valproico. Monitorar as concentrações terapêuticas de ácido valproico. Pode ser necessário aumentar a dose de ácido valproico.
- Topiramato: alteração das concentrações dos medicamentos e risco de encefalopatia e hipotermia e aumento dos níveis de amônia. Pacientes devem ser monitorados quanto ao controle da epilepsia e excesso de efeitos adversos. Os níveis de amônia devem ser obtidos em caso de hipotermia. Se for confirmado, é preciso descontinuar o topiramato ou ácido valproico.
- Varfarina: aumento no risco de sangramento. Monitorar o tempo de protrombina e o pa-

ciente.

- Zidovudina: pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas da zidovudina, e consequente toxicidade (astenia, fadiga, náuseas, alterações hematológicas). Monitorar o paciente para sinais de toxicidade pela zidovudina. Pode ser necessária a redução da dose deste fármaco e ajuste quando da descontinuação do valproato.

### **Orientações aos pacientes** <sup>6,7</sup>

- O valproato pode causar sonolência e diminuição do estado de alerta, portanto, evitar dirigir veículos ou operar máquinas perigosas.
- Mulheres em idade fértil devem utilizar métodos seguros de contracepção, e informar ao médico imediatamente se engravidarem ou tiverem a intenção de engravidar e amamentar.
- Nenhum medicamento deve ser tomado junto com valproato sem o conhecimento do médico, incluindo medicamentos fitoterápicos e chás.
- Pode ser tomado com ou sem alimentos
- Não consumir bebida alcoólica.
- Tomar o medicamento com alimentos para diminuir a irritação gástrica.
- Os comprimidos de valproato não devem ser mastigados, quebrados ou triturados.
- Não interromper o uso devido ao risco de desencadear estado de mal epiléptico (convulsões
- múltiplas e contínuas sem intervalos de consciência entre elas).
- Relatar sinais e sintomas de hepatotoxicidade, tais como mal-estar, fraqueza, letargia, edema facial, anorexia, náusea, vômitos, dor abdominal, diarreia e icterícia.
- Informar imediatamente ao médico se surgirem náuseas, vômitos, anorexia, acompanhados de forte dor abdominal, sinais de fraqueza, trombocitopenia, letargia, disfunção

cognitiva, perda de consciência e do controle sobre as convulsões.

- Alertar cuidadores e familiares quanto ao risco de suicídio, mudanças de humor, comportamento.
- O médico deverá ser informado imediatamente sobre novos comportamentos.
- Recomendar aos pacientes a relatarem ao médico sintomas de letargia, vômitos, mudança do estado mental. Pode se tratar de encefalopatia hiperamonêmica.
- Orientar os pacientes que o surgimento de febre associada a outros sintomas ou órgãos (tais como rash ou linfadenopatia) pode estar relacionada ao uso do medicamento e deve ser relatada ao médico.
- Realizar testes de função hepática antes do início do tratamento e em intervalos frequentes depois disso; especialmente durante os primeiros 6 meses de terapia.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Comentário: Distribuído no leite materno. Risco de distúrbios hematológicos e hepatotoxicidade em recém-nascidos e lactentes. Usar com cautela.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Distribuído no leite materno. Risco de distúrbios hematológicos e hepatotoxicidade em recém-nascidos e lactentes. Usar com cautela.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.

- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria conjunta SAS/SCTIE/MS no 17, de 21 de junho de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>. 2018.
- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 1.083, de 02 de outubro de 2012. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas>. 2012.
- 4 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 315, de 30 de março de 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar tipo I. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT\\_TranstornoAfetivoBipolar\\_TipoI.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_TranstornoAfetivoBipolar_TipoI.pdf). 2016.
- 5 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 6 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 7 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## **5. ÁGUA PARA INJETÁVEIS**

#### **Apresentação <sup>1</sup>**

- Solução injetável.

#### **Indicações <sup>2,3</sup>**

- Veículo indicado na diluição, dissolução ou

ressuspensão de medicamentos compatíveis para administração parenteral ou outras formulações estéreis.

### **Contraindicações** <sup>4,3</sup>

- Água para injeção é fortemente hipotônica, seu uso direto por via intravenosa pode causar dor ao paciente, hemólise e desordens eletrolíticas.
- NÃO PODE SER ADMINISTRADA DIRETAMENTE POR VIA INTRAVENOSA.

### **Precauções** <sup>3</sup>

- Uso pediátrico: a segurança e eficácia do medicamento foram estabelecidas em pacientes pediátricos. No entanto, em neonatos o volume e o balanço eletrolítico podem ser afetados.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

### **Esquemas de administração** <sup>3</sup>

- A dosagem de água para injeção que deve ser utilizada é dependente do medicamento diluído em solução, da idade, do peso e da condição clínica do paciente.

### **Efeitos adversos** <sup>3</sup>

- Caso administrado diretamente por via intravenosa, pode ocorrer hemólise. Casos raros de insuficiência renal induzida por hemoglobina foram relatados após hemólise.
- As reações adversas geralmente estão associadas aos medicamentos que serão diluídos ou dissolvidos na água para injeção ou à técnica de administração. Pode ocorrer resposta febril, infecção no local da aplicação, trombose venosa ou flebite que se estende do local da injeção, extravasamento e hipovolemia.

### **Interações medicamentosas** <sup>3</sup>

- Não há relatos de interações medicamentosas com a água para injeção. Entretanto, devem ser analisadas as características de compatibilidade dos outros medicamentos que serão diluídos ou dissolvidos.

### **Orientações aos pacientes** <sup>3,5</sup>

- Não armazenar uma quantidade não utilizada de água para injeção.
- Não armazenar soluções que contenham aditivos à água para injeção.
- Armazenar em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C) e protegido da umidade.

### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Stuart, MC., Kouimtzi, M. Hill S. WHO Model Formulary 2008. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16879e/s16879e.pdf>. 2008.
- 3 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico da Anvisa. Informação do produto. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp). 2017.
- 4 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 5 Klasco R. K. (Ed). Martindale. The Extra-Pharmacopoeia. Thomsom Micromedex. Disponível em: <http://www.portaldapesquisa.com.br/>. 2016.

## 6. ALBENDAZOL

### Apresentações<sup>1</sup>

- Comprimido mastigável 400 mg.
- Suspensão oral 40 mg/mL.

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde<sup>2,3,4</sup>

- Ancilostomíase.
- Ascaridíase.
- Enterobíase.
- Estrongiloidíase.
- Necatoríase.
- Teníase e neurocisticercose.
- Tricuríase.

### Contraindicações<sup>5</sup>

- Hipersensibilidade ao albendazol ou a algum dos componentes da formulação.

### Precauções<sup>5</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
- Pacientes com risco de supressão da medula óssea e anemia aplástica;
- Tratamento para neurocisticercose (tratar previamente com corticoides, por vários dias, para minimizar episódios de hipertensão cerebral e minimizar reações alérgicas; pode ser considerado o uso de anticonvulsivantes);
- Pacientes com cisticercose da retina.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).
- Insuficiência hepática (ver apêndice C).

### Esquemas de administração<sup>2,5,3,4</sup>

#### Crianças

- *Ancilostomíase, ascaridíase, enterobíase, necatoríase, tricuríase*: 2 anos ou mais: 10 mg/kg, por via oral, até o máximo de 400 mg ou 10 mL de suspensão a 4%, em dose única.

#### Adultos

- *Ancilostomíase, ascaridíase, enterobíase, necatoríase e tricuríase*: 400 mg ou 10 mL de suspensão, por via oral, em dose única.
- *Estrongiloidíase*: 400 mg/dia, por via oral, durante 3 dias.
- *Teníase*: 400 mg/dia, por via oral, durante 3 dias. Se não erradicada após 3 semanas, 2º ciclo de tratamento é indicado.
- *Neurocisticercose*: 400 mg, por via oral, 2 vezes ao dia, durante 30 dias, associado a 100 mg de metilprednisolona, no primeiro dia de tratamento, a partir do qual se mantém 20 mg/dia, durante 30 dias.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes<sup>5</sup>

- Absorção oral: menos de 5%. A absorção aumenta com alimentação rica em gorduras.
- O Pico de concentração: entre 2 a 4 horas.
- Ligação às proteínas plasmáticas: 70%.
- Extensivamente metabolismo no fígado. Metabólito ativo na forma de sulfóxido.
- Eliminado pelos rins e pela bile.
- Meia-vida de eliminação: 8 a 15 horas.
- Efeitos adversos<sup>5</sup>
- Aumento das enzimas hepáticas (até 16%), insuficiência hepática aguda.
- Cefaleia (até 11%), tontura e vertigem (até 1%), astenia, convulsão, sonolência.
- Dor abdominal (6%), vômito e náusea (4% a 6%), enterocolite pseudomembranosa.
- Alopecia (até 2%), eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson.
- Febre (1%).
- Reação de hipersensibilidade (menor que 1%).
- Agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia e pancitopenia (menor que 1%), anemia aplástica, eosinofilia, neutropenia.



- Rabdomiólise.
- Dor abdominal, náuseas, vômitos

#### **Interações medicamentosas** <sup>5</sup>

- Não foram encontradas interações medicamentosas que atendessem aos critérios pré-estabelecidos para este formulário.

#### **Orientações aos pacientes** <sup>5</sup>

- Orientar para ingerir o medicamento durante as refeições para aumentar a absorção do fármaco.
- Avisar o paciente para relatar sintomas de insuficiência hepática aguda ou hepatite. Alertar os pacientes que os efeitos adversos podem incluir dor abdominal, náuseas, vômitos, alopecia, febre, tonturas, dor de cabeça ou vertigem.
- Em caso de mulher em idade fértil, informar ao médico: se planeja engravidar, se está grávida ou amamentando durante tratamento com albendazol.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: Alertar para evitar a gravidez durante o tratamento com albendazol e por pelo menos 1 mês após o término do tratamento. Interromper imediatamente se a paciente engravidar.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Compatível com a amamentação. Usar com cautela.
- Representa um risco mínimo para a criança quando usado durante a amamentação.

#### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Considerar a suspensão do tratamento se houver elevação das enzimas hepáticas mais que duas vezes o limite superior ao normal ou se houver diminuição clinicamente importante na contagem de células sanguíneas. Quando as enzimas hepáticas retornarem aos valores normais, o tratamento pode ser reiniciado. Avaliar sempre o risco-benefício.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2017. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia prático para operacionalização da Campanha Nacional de Hanseníase, Verminoses, Tracoma e Esquistossomose 2016. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/vigilancia-em-saude/publicacoes.2016>.
- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/>. Ministério da Saúde; 2017.
- 4 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. 8th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 444 p.
- 5 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## **7. ALENDRONATO DE SÓDIO**

#### **Apresentações** <sup>1</sup>

- Comprimidos 10 mg e 70 mg.

### **Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde** <sup>2,3</sup>

- Doença de Paget do osso – osteíte deformante.
- Prevenção e tratamento de osteoporose.

### **Contraindicações** <sup>4,5</sup>

- Hipersensibilidade ao alendronato de sódio ou a qualquer componente da formulação.
- Anormalidades esofágicas e outros fatores que retardam o esvaziamento esofágico.
- Hipocalcemia.
- Incapacidade de ficar em pé ou sentado de forma ereta por 30 minutos.

### **Precauções** <sup>4,6,5</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Distúrbios do metabolismo mineral;
  - Pacientes com esôfago de Barrett;
  - Doença gastrointestinal alta ativa;
  - Hemorragia, perfuração e estenose esofágica;
  - Úlceras gástrica e duodenal;
  - Fratura atípica do fêmur;
  - Osteonecrose da mandíbula;- Dor musculoesquelética severa.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.
- Aleitamento materno.
- Insuficiência renal (ver Apêndice D).

### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes** <sup>5</sup>

- A biodisponibilidade após absorção oral não chega a 10% e quando administrado com alimentos essa biodisponibilidade é reduzida em 40%.
- O pico de concentração plasmática é alcançado em uma hora.
- Ligação às proteínas plasmáticas em 78%.
- Alendronato de sódio não é metabolizado no organismo.
- Excreção renal de 50%.
- Meia-vida de eliminação 1,9 horas.

### **Efeitos adversos** <sup>5</sup>

- Insuficiência cardíaca, fibrilação atrial (até 0,3%), pericardite, edema periférico.
- Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.
- Hipocalcemia (18%), hipofosfatemia (10%).
- Câncer de esôfago, erosões esofágicas, perfuração de esôfago, úlcera hemorrágica de esôfago (1,5%), estenose esofágica, esofagite (1,5%), úlcera gástrica (até 13,2%), gastrite, faringite ulcerativa aguda, úlcera duodenal, doença do refluxo gastroesofágico (1,9% a 4,7%), dor abdominal (2,1% a 6,6%), vômitos (29,4%), distensão abdominal (1% a 14%), constipação (0,3% a 3,1%), diarreia (0,6% a 3,1%), náusea (2,1%), disfagia (1%), flatulência (2,6% a 4,1%), indigestão (1,7% a 3,6%).
- Hepatotxicidade.
- Reação de hipersensibilidade, linfocitopenia.
- Osteonecrose (menor que 1%), fratura do fêmur, dor óssea, artralgia severa, mialgia, dor musculoesquelética (0,4% a 4,1%), câimbras (até 1,1%).
- Convulsões, cefaleia (2,6%).
- Episclerite, esclerite, uveíte, distúrbios visuais.
- Alucinações auditivas.
- Falência renal.
- Exacerbação de asma.
- Febre (24%), sintomas de gripe.

### **Interações medicamentosas** <sup>5</sup>

- Não foram encontradas interações medicamentosas que atendessem aos critérios pré-estabelecidos para este formulário.

### **Orientações aos pacientes** <sup>5,6</sup>

- Orientar que os comprimidos devem ser engolidos inteiros com um copo cheio de água, com o estômago vazio, pelo menos 2 horas antes do café da manhã ou de ingerir outro medicamento.

- Advertir que o paciente deve ficar sentado de forma ereta ou em pé por pelo menos 30 minutos após ingerir o medicamento.
- Orientar para que se evite o uso de água mineral para tomar o medicamento, pois essa pode conter grande quantidade de cálcio.
- Alertar para que relatem com urgência se ocorrerem reações esofágicas graves como irritação esofágica nova ou piora na azia, dor ao engolir ou dor retroesternal, dor nova no quadril, coxa ou mandíbula.
- Indicar avaliação odontológica prévia ao tratamento com alendronato de sódio.

#### **Apêndice D - fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: Não é recomendado quando depuração de creatinina é menor que 35 mL/minuto.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essen-

ciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.

- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 451, de 09 de junho de 2014 (retificada em 18 de junho de 2014). Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Osteoporose.pdf>. 2014.
- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 456, de 21 de maio de 2012. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Doença de Paget - Osteíte Deformante. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas>. 2012.
- 4 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.

## **8. Aloe vera (L.) Burm. f. (BABOSA)**

#### **Apresentações<sup>1</sup>**

- Creme e gel contendo 10 a 70% de gel fresco.

#### **Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde<sup>2,3</sup>**

- Queimaduras de primeiro e segundo grau.
- Cicatrizante.
- Psoríase.

#### **Contraindicações<sup>2,3</sup>**

- Hipersensibilidade aos componentes do fitoterápico e, em casos de alergia conhecida às plantas da família Xanthorrhoeaceae.

#### **Precauções<sup>3</sup>**

- Crianças menores de 12 anos: segurança não estabelecida.
- Gestantes: (ver apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).

#### **Esquemas de administração<sup>2,3,4</sup>**

##### **Adultos**

- Queimaduras de primeiro e segundo grau; cicatrizante
- Aplicar na área afetada, uma a três vezes ao dia.
- Psoríase



- Aplicar na área afetada, três vezes ao dia, durante 5 dias consecutivos, por um período de 4 semanas.

#### **Efeitos adversos** <sup>2,3</sup>

- Dermatite de contato.
- Sensação de queimação, dor local.

#### **Interações medicamentosas** <sup>3</sup>

- Não foram encontradas interações medicamentosas que atendessem aos critérios pré-estabelecidos para este formulário.

#### **Orientações aos pacientes** <sup>2</sup>

- Instruir os pacientes a relatar a ocorrência de sinais de hipersensibilidade ao produto.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Comentário: Informação indisponível. Uso não recomendado em gestantes.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Uso não recomendado em lactantes.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Memento Fitoterápico. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>. 2016.
- 3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017
- 4 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário de Fitoterápicos Farmacopeia Brasileira - 1ª edição - Primeiro Suplemento. Disponível: <http://portal.anvisa.gov.br>. 2018.

## **9. ALOPURINOL**

#### **Apresentações** <sup>1</sup>

- Comprimidos 100 mg e 300 mg.

#### **Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde** <sup>2,3</sup>

- Profilaxia da gota.
- Hiperuricemia associada à neoplasia.

#### **Contraindicações** <sup>2,3</sup>

- Artrite gotosa aguda.
- Portadores do alelo HLA-B\*58:01.
- Uso concomitante com didanosina.
- Hipersensibilidade ao alopurinol.
- Precauções
- Usar com cuidado nos casos de:
  - Ocorrência de erupção cutânea ou sinais de reação alérgica;

- Uso concomitante a outras substâncias que podem causar supressão da medula óssea;
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).
- Insuficiência renal (ver apêndice D).
- Idosos (ver anexo E).

#### **Esquemas de administração** <sup>3,4</sup>

##### **Crianças**

- *Hiperuricemia associada à neoplasia*: Até 6 anos: 150 mg/dia, por via oral. Avaliar a resposta após 48 horas e ajustar a dose conforme necessário. Entre 6 e 10 anos: 300 mg/dia, por via oral. Avaliar a resposta após 48 horas e ajustar a dose conforme necessário.

**Adultos**

- *Profilaxia da gota*: Iniciar com 100 mg/dia, por via oral. Ajustar conforme os níveis de ácido úrico sérico, até o máximo de 800 mg/dia. Profilaxia da hiperuricemia associada à neoplasia: 600 mg a 800 mg, por via oral, por 2 a 3 dias.

**Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes**<sup>3</sup>

- Biodisponibilidade oral entre 80% a 90%.
- Pico de concentração é alcançado em 1,5 horas.
- A resposta terapêutica tem início entre 2 e 3 dias.
- Volume aparente de distribuição: 1,6 L/kg (alopurinol)
- Metabolizado no fígado (70%).
- Metabólito ativo: oxipurinol.
- Eliminado pelos rins em cerca de 80%.
- Meia-vida de eliminação: 1 a 2 horas (alopurinol) e 12 a 30 horas (oxipurinol).

**Efeitos adversos**<sup>3</sup>

- Reações de hipersensibilidade (10% a 15%), eritema (até 3%), eritroderma, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, urticária e prurido (menor que 1%), eosinofilia, erupção maculopapular.
- Trombocitopenia (0,6%), leucocitose, leucopenia (menor que 1%), granulocitose, anemia aplástica, mielossupressão.
- Arterite, vasculite cerebral, arterite necrosante e vasculite (menor que 1%).
- Glicosúria, hiperglicemia, hiperfosfatemia, acidose láctica e acidose metabólica (menor que 1%).
- Desconforto abdominal, diarreia, náusea e vômito (menor que 1%), perda de peso, perda de apetite.
- Aumento das transaminases hepáticas, icterí-

cia, hepatomegalia, hiperbilirrubinemia e hepatite granulomatosa (menor que 1%).

- Meningite, neuropatia periférica (menor que 1%).
- Agitação (menor que 1%).
- Síndrome do desconforto respiratório agudo, embolismo pulmonar (menor que 1%).
- Angioedema, febre (menor que 1%).
- Cistite, nefrite aguda, nefrolitíase, necrose tubular aguda.
- Gota aguda.
- Catarata, lesão ocular.

**Interações medicamentosas**<sup>3</sup>

- *Associação contraindicada*:
  - Didanosina tem o uso concomitante com alopurinol contraindicado pois pode resultar em aumento das concentrações séricas e da toxicidade da didanosina.
- *Interações de moderadas a graves*:
  - Azatioprina: o uso concomitante pode resultar em toxicidade da azatioprina (náuseas, vômitos, leucopenia, anemia). Se clinicamente possível, evitar esta combinação. A dose de azatioprina deve ser reduzida de 1/3 a 1/4 da dose habitual quando administrado concomitantemente com alopurinol. É recomendável o acompanhamento hematológico.
  - Ciclofosfamida: o uso concomitante de alopurinol e ciclofosfamida pode resultar em toxicidade da ciclofosfamida (supressão da medula óssea, náuseas, vômitos). Se o uso concomitante for necessário, monitorar o aumento dos efeitos adversos da ciclofosfamida, especialmente mielossupressão.
  - Captopril: o uso concomitante de alopurinol e captopril pode resultar em reações de hipersensibilidade (síndrome de Stevens-Johnson, erupções cutâneas). Se o uso concomitante for necessário, monitorar reações de hipersensibilidade

- Varfarina: o uso concomitante de alopurinol e varfarina pode resultar em um aumento do risco de hemorragia. A relação tempo de protrombina e a razão normalizada internacional (RNI) devem ser monitoradas com a adição e retirada de alopurinol, e periodicamente durante a terapêutica concomitante. Ajustes da dose da varfarina podem ser necessários para manter o nível desejado de anticoagulação.
- Hidróxido de alumínio: o uso concomitante de alopurinol e hidróxido de alumínio pode resultar na diminuição da eficácia do alopurinol. É recomendado o uso de hidróxido de alumínio, pelo menos, três horas depois de tomar o alopurinol.
- Ciclosporina: o uso concomitante de ciclosporina e alopurinol pode resultar em um aumento do risco de toxicidade da ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesias). Monitorar os níveis plasmáticos de ciclosporina e ajustar a dose de ciclosporina conforme necessário. Monitorar o aumento da toxicidade da ciclosporina (disfunção renal, neurotoxicidade).

#### **Orientações aos pacientes** <sup>3,4</sup>

- Orientar o paciente para relatar imediatamente a ocorrência de erupção cutânea ou sinais e sintomas de uma reação alérgica (dor ao urinar, sangue na urina, irritação dos olhos, inchaço dos lábios ou na boca).
- Alertar o paciente que o fármaco pode causar diarreia, náuseas ou ataques agudos de gota.
- Instruir o paciente para relatar sinais e sintomas de hepatotoxicidade (anorexia, perda de peso, ou prurido).
- Aconselhar o paciente que o benefício máximo pode ser adiado em 2 a 6 semanas.
- Orientar o paciente a tomar o medicamento após as refeições para reduzir a irritação gástrica. Incentivar o paciente a manter uma hi-

dratação adequada durante o tratamento para prevenir cálculos renais.

- Reforçar a importância da descontinuação do fármaco e consultar o profissional médico ao primeiro sinal de erupção cutânea, dor ao urinar, sangue na urina, irritação dos olhos ou inchaço dos lábios ou na boca.
- Importância de manter a ingestão de líquidos suficiente para produzir a produção de urina diária de 2 litros ou mais.
- Orientar que administrar o fármaco após as refeições pode minimizar a irritação gástrica.
- Informar sobre o potencial do fármaco para causar sonolência e prejudicar o estado de alerta mental. É recomendado ter cuidado ao operar máquinas ou realizar tarefas perigosas até que sejam conhecidos os efeitos sobre o paciente.
- Reforçar a importância da mulher em idade fértil informar o profissional médico se está grávida ou pretende engravidar ou amamentar.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: Não se sabe se o fármaco atravessa a placenta. Estudos em animais revelaram efeitos adversos sobre o feto (teratogênico ou embriocida ou outro) e não existem estudos controlados em mulheres. Usar na gravidez somente se os benefícios potenciais para a mãe justificarem os riscos para o feto.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Distribuído no leite materno. Risco mínimo ao lactente. Usar com cautela.

#### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: Realizar o ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal, baseado no clearance de creatinina. Usar com cautela, pois

aumenta o risco possível de erupção cutânea. Quando associado com diurético tiazídico, em pacientes com insuficiência renal, pode aumentar o risco de reações de hipersensibilidade induzida pelo alopurinol. Insuficiência renal foi observada durante o uso, com risco aumentado em pacientes com hiperuricemia secundária a doenças neoplásicas, condições concomitantes como mieloma múltiplo, doença miocárdica congestiva, nefropatia úrica e em pacientes com reações de hipersensibilidade induzida pelo alopurinol. Albuminúria tem sido observada em pacientes que desenvolveram gota após glomerulonefrite crônica ou pielonefrite. Se houver comprometimento da função renal, recomenda-se reduzir a dose ou descontinuar o tratamento.

#### Apêndice E - Fármacos e idosos

- Comentário: Iniciar com a menor dose possível, monitorar e ajustar com cuidado devido à diminuição das funções hepática, renal e/ou

cardíaca relacionadas à idade, doenças concomitantes e terapia medicamentosa. A eliminação pode ser prolongada devido a mudanças na função renal relacionadas à idade.

#### Referências

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 10. AMIODARONA, CLORIDRATO

#### Apresentações<sup>1</sup>

- Comprimido 200 mg.
- Solução injetável 50 mg/mL

#### Indicações<sup>2,3</sup>

- Arritmias supraventriculares.
- Fibrilação atrial.
- Taquicardia e fibrilação ventricular em parada cardíaca refratária à desfibrilação.

#### Contraindicações<sup>2,3</sup>

- Hipersensibilidade a amiodarona ou qualquer componente da formulação, incluindo iodo.
- Distúrbios de condução graves sem marca-passo implantado.
- Disfunção do nódulo sinusal grave.

- Bloqueio cardíaco sinoatrial (exceto em parada cardíaca).
- Bradicardia sinusal grave.
- Bradicardia que cause síncope sem marca-passo implantado.
- Choque cardiogênico.
- Disfunção da tireoide.
- Cardiomiopatia.
- Insuficiência cardíaca congestiva.
- Colapso circulatório.
- Hipotensão arterial grave.
- Insuficiência respiratória grave.

#### Precauções<sup>2,4,3</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Porfirias agudas;

- Distúrbios de condução (em dosagem excessiva);
- Insuficiência cardíaca;
- Hipocalcemia, Hipopotassemia ou hipomagnesemia preexistente;
- Bradicardia grave (em dosagem excessiva);
- Suspeita de toxicidade pulmonar, incluindo pneumonite de hipersensibilidade, pneumonite intersticial, pneumonite alveolar e capacidade de difusão anormal sem sintomas;
- Uso concomitante de fármacos que reduzem a frequência cardíaca (por exemplo, digoxina, betabloqueadores, verapamil, diltiazem, ivabradina, clonidina);
- Início de tratamento concomitante antiviral;
- Descontinuação do tratamento ou o ajuste da dose do tratamento por via oral;
- Ocorrência de anomalias da tireoide, incluindo hipotireoidismo, hipertireoidismo, mixe-dema e nódulos da tireoide;
- Ingestão inadequada de iodo na dieta. Pode aumentar a incidência de hipertireoidismo induzido por amiodarona;
- Pacientes com alergia a produtos de milho. Pode ocorrer reações anafiláticas ou anafilactoides potencialmente fatais com administração intravenosa;
- Ocorrência de neuropatia periférica;
- Ocorrência de neurite ou neuropatia óptica;
- Ocorrência de microdeposições de cristais de amiodarona na córnea, causando halo visual, visão turva, fotofobia e ressecamento ocular, reversíveis após a redução da dose ou suspensão do fármaco;
- Delírio, alucinações, confusão, pseudotumor cerebral, desorientação e sintomas parkinsonianos (por exemplo, acinesia, bradicinesia);
- Crianças: a segurança e a eficácia não são estabelecidas.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver Apêndice A).

- Aleitamento materno (ver apêndice B).
- Insuficiência hepática (ver Apêndice C).
- Idosos (ver Apêndice E).

### Esquemas de administração <sup>3</sup>

#### Crianças

- *Arritmias supraventriculares*: 10 mg a 20 mg/kg/dia, por via oral, 1 vez ao dia ou divididas de 12 em 12 horas, durante 7 a 10 dias, seguido por 5 a 10 mg/kg/dia, 1 vez ao dia, ou divididas de 12 em 12 horas.
- Doses de manutenção mais elevadas (15 a 20 mg/kg/dia) podem ser necessárias em crianças menores de 1 ano. Quando estável, a dose de manutenção também pode ser dada 5 dias por semana. 5 mg/kg, por via intravenosa, por 20 a 60 minutos.
- Dose máxima: 300 mg. Pode repetir injeção em bolus de 5 mg/kg até 2 vezes, seguido de infusão de manutenção de 5 a 15 microgramas/kg/min (7 a 20 mg/kg/dia). Doses máximas: até 20 a 25 microgramas/kg/min (29 a 36 mg/kg/dia). A duração da infusão de manutenção é, normalmente, de 24 a 72 horas, seguido por terapia de manutenção oral.

#### Adultos

- *Arritmias supraventriculares*: Iniciar com 300 mg, por via intravenosa, durante 1 hora, seguido de 10 mg a 50 mg/hora durante 24 horas. Dose de manutenção: 100 mg a 200 mg/dia, por via oral.
- *Para cardioversão farmacológica e manutenção do ritmo sinusal*: 150 mg, por via intravenosa, durante 10 minutos, seguido de 1 mg por minuto, durante 6 horas, seguido de 0,5 mg por minuto, durante 18 horas, ou alterar para terapia oral.
- *Fibrilação atrial*: Iniciar com 300 mg, por via intravenosa, durante 1 hora, seguido de 10 mg a 50 mg/hora durante 24 horas. Dose de manutenção: 100 mg a 200 mg/dia, por via oral.



- *Taquicardia e fibrilação ventricular em parada cardíaca refratária* à desfibrilação: 300 mg, por via intravenosa, diluído em soro glicosado a 5%, após epinefrina. Dose adicional de 150 mg, por via intravenosa, pode ser administrada se necessário, seguida de 900 mg, por infusão intravenosa, durante 24 horas.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes<sup>3</sup>

- Absorção oral: cerca de 50% (35 a 65%). Alimento aumenta a taxa e a extensão da absorção.
- Pico de concentração: entre 3 e 7 horas (oral).
- Volume aparente de distribuição: cerca de 60 L/kg.
- Ligação às proteínas plasmáticas: cerca de 96%.
- Extensivamente metabolizado no fígado, via CYP3A4 e CYP2C8 por N-desacetilação.
- Metabólito ativo: N-desetilamiodarona (DEA).
- Eliminado pela bile. A via renal é responsável pela excreção de menos de 1%, na forma de fármaco inalterado ou DEA.
- Meia-vida de eliminação: 9 a 36 dias (dose única intravenosa); 26 a 107 dias (administração crônica oral).

### Efeitos adversos<sup>3</sup>

- Hipotensão (oral, menor que 1%; intravenosa, 15,6%), insuficiência cardíaca congestiva (1% a 3%), bradicardia, prolongamento do intervalo QT, vasculite, arritmia ventricular.
- Pancreatite (14,5%), náusea e vômito (10% a 33%), constipação e perda de apetite (4% a 9%), disgeusia (1% a 3%).
- Fotodermatite (2% a 24%), fotossensibilidade (3% a 10%), alopecia (até 4%), descoloração da pele (menor que 1%), exantema nodoso, eritema, psoríase, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, urticária.
- Hipotireoidismo (2% a 10%), hipertireoidis-

mo (1% a 3%), ginecomastia, hiperglicemia, hiponatremia, dislipidemia, síndrome da secreção inadequada do hormônio antidiurético, tirotoxicose.

- Distúrbios da coagulação (1% a 3%), agranulocitose, anemia aplástica, anemia hemolítica, neutropenia, pancitopenia, trombocitopenia, trombose.
- Aumento das enzimas hepáticas (4% a 9%), hepatite aguda.
- Anafilaxia, reação de hipersensibilidade, lúpus eritematoso.
- Artropatia neuropática, miopatia, dor lombar aguda, fraqueza muscular, mialgia, neuromiopatia, rabdomiólise.
- Problemas na coordenação e marcha, tonturas, movimentos involuntários e parestesia (4% a 9%), transtornos do sono, insônia e cefaleia (1% a 3%), neuropatia periférica, aumento da pressão intracraniana.
- Perturbação visual (4% a 9%), cegueira ou redução da acuidade visual, microdepósito corneal, papilopatia óptica, exoftalmia devido à doença dos olhos da tireoide, neurite ótica.
- Insuficiência renal.
- Diminuição da libido (1% a 3%), epididimite, disfunção erétil.
- Síndrome da insuficiência respiratória aguda (2%), sentido do olfato alterado (1% a 3%), pneumonia criptogênica, derrame pleural, eosinofilia pulmonar, fibrose pulmonar, toxicidade pulmonar.

### Interações medicamentosas<sup>3</sup>

- *Associação contraindicada:*
- Inibidores da protease do HIV (amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir) têm o uso concomitante a amiodarona contraindicado devido ao risco aumentado de toxicidade por amiodarona (hipotensão, bradicardia, paragem sinusal).



• *Interações de moderadas a graves:*

- Nevirapina: o uso concomitante de amiodarona e nevirapina pode resultar em diminuição das concentrações plasmáticas de amiodarona. O ajuste da dose de amiodarona pode ser necessário devido à possível diminuição no efeito clínico.
- Varfarina - O uso concomitante de amiodarona e varfarina pode resultar em hemorragia grave ou fatal. Se o uso simultâneo for necessário, diminuir a dose de varfarina em um terço ou metade e monitorar o tempo de protrombina.
- Digitálicos (Digoxina e digitoxina): o uso concomitante pode resultar em toxicidade dos digitálicos (náuseas, vômitos, arritmias cardíacas). Considerar a interrupção ou redução da dose do digitálico em aproximadamente 50%. Se o uso simultâneo for necessário, monitorar os níveis plasmáticos e as evidências clínicas de toxicidade do digitálico.
- Inibidores da HMG-CoA redutase (Atorvastatina e sinvastatina): o uso concomitante pode resultar em um risco aumentado de miopatia ou rabdomiólise. Se o uso simultâneo for necessário, a dose de sinvastatina não deve exceder 20 mg/dia.
- Rosuvastatina: o uso concomitante pode resultar em elevações nos níveis de transaminases séricas. Se o uso concomitante for necessário, monitorar os níveis de transaminases séricas periodicamente e os sinais e sintomas de disfunção hepática e miopatia durante o tratamento.
- Bloqueadores beta-adrenérgicos: uso concomitante pode resultar em hipotensão, bradicardia ou parada cardíaca. Monitorar a função cardíaca e observar o paciente em busca de sinais de bradicardia ou bloqueio cardíaco. Amiodarona deve ser usada com precaução particularmente se houver suspeita de disfunção subjacente do nó sinusal, como bradicardia ou síndrome do nódulo sinusal, ou se houver bloqueio atrioventricular parcial.
- Loratadina: uso concomitante pode resultar em aumento do risco de prolongamento do intervalo QT e *torsade de pointes*. Antes de utilizar estes fármacos simultaneamente, considerar a obtenção de uma linha de base do ECG e repeti-lo várias horas após a ingestão da primeira dose. Se prolongamento do intervalo QT ou dispersão for observado, a loratadina deve ser interrompida.
- Citalopram: o uso concomitante pode resultar em aumento do risco de prolongamento do intervalo QT e *torsade de pointes*. Se o uso simultâneo for necessário, não exceder a dose de citalopram de 40 mg/dia e monitorar alterações no ECG. Descontinuar o citalopram em pacientes que têm medições de intervalo QT corrigido persistentes superiores a 500 milissegundos.
- Bloqueadores de canais de cálcio: o uso concomitante pode resultar em bradicardia, bloqueio atrioventricular e/ou parada sinusal. Evitar o uso concomitante de amiodarona e bloqueadores de canais de cálcio em pacientes com síndrome do nódulo sinusal ou bloqueio atrioventricular parcial.
- Procainamida: o uso concomitante pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas de procainamida e aumento do risco de prolongamento do intervalo QT. Se o uso simultâneo for necessário, iniciar com uma dose reduzida de procainamida (30% a 50%) e monitorar os sinais de toxicidade. Descontinuar a procainamida somente após o estabelecimento do efeito da amiodarona.
- Rifampicina: o uso concomitante pode resultar na diminuição das concentrações plasmáticas de amiodarona. Se o uso simultâneo for clinicamente necessário, a função cardíaca do

paciente deve ser cuidadosamente monitorada.

- Dicloridrato de trifluoperazina: o uso concomitante pode resultar em um aumento do risco de prolongamento do intervalo QT e de graves efeitos cardiovasculares. Monitorar o prolongamento do intervalo QT.
- Sirolimo: o uso concomitante pode resultar em concentrações plasmáticas elevadas e aumento do risco de toxicidade do sirolimo. Monitorar os níveis plasmáticos de sirolimo e ajustar a posologia, se necessário. Monitorar os sinais de toxicidade durante a terapêutica concomitante.
- Citrato de fentanil: o uso concomitante pode resultar em toxicidade cardíaca (baixo débito cardíaco) e um aumento do risco de toxicidade do fentanil (depressão do SNC e depressão respiratória). Monitorar as complicações cardiovasculares, ajustar a dose ou interromper um ou ambos os medicamentos, se necessário.
- Lidocaína: o uso concomitante pode resultar em toxicidade da lidocaína (arritmia cardíaca, convulsões e coma). Se o uso simultâneo for necessário, iniciar com uma dose de lidocaína reduzida e monitorar a toxicidade. Reduzir a dose de lidocaína em 30% a 50% alguns dias após o início da amiodarona por via oral. Descontinuar a lidocaína somente após o estabelecimento do efeito da amiodarona.
- Donepezila: pode resultar em aumento do risco de prolongamento do intervalo QT e *torsade de pointes*.
- Clonazepam: o uso concomitante pode resultar em toxicidade clonazepam (confusão, fala arrastada e enurese). Monitorar os sinais de intoxicação. Se os sintomas estiverem presentes, reduzir a dose clonazepam.
- Ciclosporina: o uso concomitante pode resultar em elevação das concentrações plasmáticas e do risco de toxicidade da ciclosporina

(disfunção renal, colestase e parestesias). Monitorar os níveis plasmáticos de ciclosporina e ajustar a dose conforme necessário.

- Metotrexato: o uso concomitante pode resultar em um aumento do risco de toxicidade do metotrexato (leucopenia, trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidade e ulcerações da mucosa). Monitorar os sinais de toxicidade do metotrexato.
- Colestiramina: pode resultar em diminuição da eficácia da amiodarona. Monitorar a concentração plasmática e a eficácia da amiodarona se a colestiramina for adicionada ou excluída da terapia. Pode ser necessário um ajuste de dose da amiodarona.
- Fenitoína: o uso concomitante de amiodarona e fenitoína pode resultar no aumento do risco de toxicidade da fenitoína (ataxia, hiperreflexia, nistagmo e tremor) e/ou na diminuição das concentrações de amiodarona. Monitorar a concentração plasmática e os sinais de toxicidade da fenitoína. A avaliação da concentração plasmática e da eficácia da amiodarona também é recomendada.
- Teofilina: o uso concomitante de amiodarona e teofilina pode resultar em toxicidade da teofilina (náuseas, vômitos, palpitações e convulsões). As concentrações plasmáticas de teofilina devem ser cuidadosamente monitoradas quando o tratamento com a amiodarona for adicionado, interrompido ou quando ocorrerem alterações de dose. Ajustes da dose de teofilina podem ser necessários.

#### **Orientações aos pacientes** <sup>3,4</sup>

- Orientar o paciente sobre a importância de seguir a prescrição médica, de não interromper o tratamento sem consultar o profissional médico e procurar atenção médica imediatamente se altas doses orais forem ingeridas.
- Reforçar a importância de relatar imediata-

mente os sintomas de toxicidade pulmonar (pneumonite de hipersensibilidade, pneumonite intersticial), tais como tosse, dispneia progressiva ou hemoptise, sintomas de disfunção da tireoide (fraqueza, ganho ou perda de peso, calor ou intolerância ao frio, queda de cabelo, sudorese, alterações do ciclo menstrual, inchaço do pescoço, nervosismo, irritabilidade, agitação, diminuição da concentração, depressão em idosos ou tremor).

- Instruir o paciente para relatar sinais e sintomas de arritmias ou agravamento (taquicardia ventricular/atrial ou bradicardia).
- Recomendar o uso de protetor solar, pelo risco de fotossensibilidade.
- Alertar os pacientes sobre a possibilidade da amiodarona causar constipação, perda de apetite, náuseas, vômitos, marcha anormal, falta de coordenação, movimentos involuntários, neuropatia periférica, fadiga ou mal-estar.
- Orientar o paciente para relatar sinais e sintomas de microdeposições de cristais na córnea, neuropatia óptica, neurite ou uma alteração na acuidade visual (visão turva, diminuição da visão periférica, halos visuais).
- Instruir o paciente para tomar o medicamento com alimento, pois aumenta a taxa e extensão da absorção.
- Notificar o paciente sobre as múltiplas interações significativas da amiodarona com outros fármacos.
- Orientar o paciente a consultar um profissional de saúde antes de iniciar o uso de outros fármacos, fitoterápicos ou suplementos alimentares.
- Alertar os pacientes que a maioria dos fabricantes de dispositivos de cirurgia refrativa a laser considera o procedimento contraindicado em pacientes em uso de amiodarona.
- Instruir mulheres em idade fértil a informar ao profissional médico sobre a intenção de engravidar e amamentar.

- Informações adicionais para o processo de orientação do paciente estão disponíveis na versão do FTN para o usuário.

#### **Aspectos farmacêuticos** <sup>3,4</sup>

- Armazenar comprimidos e solução injetável em temperatura ambiente, entre 15 °C e 30°C.
- Proteger da luz e umidade.
- Observar orientação específica do fabricante quanto à diluição, compatibilidade e estabilidade do produto.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: D
- Comentário: Atravessa a placenta. Pode causar danos fetais quando usado na gravidez, aumentando o risco de efeitos cardíacos, neurológicos, na função tireoidiana (bócio congênito, hipotireoidismo e hipertireoidismo) e no desenvolvimento do feto.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Descontinuar a amamentação. Amiodarona e seu metabólito ativo são distribuídos no leite materno. Risco ao lactente não pode ser descartado.

#### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Extensamente metabolizada no fígado. Recomendada a redução da dose para pacientes com insuficiência hepática significativa. Monitorar a elevação das transaminases hepáticas.

#### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Evitar o uso como tratamento de primeira linha da fibrilação atrial em idosos devido à maior toxicidade em relação a outros antiarrítmicos (a menos que haja insuficiência cardíaca ou hipertrofia ventri-

cular esquerda substancial). O controle do ritmo é preferível ao controle da frequência. Possível aumento da susceptibilidade à bradicardia, distúrbios da condução e efeitos tireoidianos. Selecionar a dose com cautela, começando com baixas doses, devido à redução das funções hepática, renal e/ou cardíaca relacionadas à idade e ocorrência potencial de doenças concomitantes e terapia medicamentosa.

### Referências

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017 .pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 11. AMITRIPTILINA, CLORIDRATO

### Apresentações<sup>1</sup>

- Comprimidos 25 mg e 75 mg.

### Indicações<sup>2,3,4,5</sup>

- Depressão.
- Zumbido subjetivo.

### Precauções<sup>3,4,5</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Menores de 12 anos;
  - Pessoas com até 25 anos de idade, pelo risco de desenvolver comportamento ou ideação suicida;
  - Transtorno bipolar, esquizofrenia, depressão maníaca ou paranoia;
  - Doenças cardiovasculares;
  - Feocromocitoma;
  - Convulsão;
  - Hipertireoidismo;
  - Hipertrofia prostática;
  - Retenção urinária;
  - Constipação crônica;
  - Aumento da pressão intraocular ou glaucoma de ângulo estreito;

- Uso concomitante com fármacos metabolizados pelo CYP2D6 e CYP2C19 (ajustar a dose inicial e monitorar o paciente);
- Terapia de eletrochoque (pode aumentar o risco dessa terapia);
- Diabetes mellitus;
- Cirurgia com anestesia geral.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).
- Insuficiência hepática (ver Apêndice C).
- Idosos (Apêndice E).

### Esquemas de administração<sup>4,3</sup>

#### Adolescentes (12 anos ou mais)

- *Depressão*: 10 mg, por via oral, três vezes ao dia; juntamente com 20 mg, por via oral, ao deitar.

#### Adultos

- *Depressão Pacientes ambulatoriais*: 75 mg/dia, por via oral, divididos de uma a três vezes ao dia. Dose máxima diária: 150 mg/dia.
- *Pacientes internados*: 100 mg/dia, por via oral, divididos de uma a três vezes ao dia. Dose máxima diária: 300 mg/dia.

- *Tratamento de manutenção*: 50 a 100 mg/dia, por via oral, ao deitar. É apropriado continuar a terapia de manutenção por três meses ou mais para reduzir a possibilidade de recidiva.
- *Zumbido subjetivo*: 50 mg, por via oral, ao deitar, durante uma semana. Depois, usar 100 mg, por via oral, ao deitar por mais cinco semanas.

### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes** <sup>4,3</sup>

- Início da ação: pode demorar até 30 dias.
- Rapidamente absorvido por via oral, sem influência de alimentos.
- Biodisponibilidade: 40% a 60%.
- Pico de concentração plasmática: 4 horas.
- Volume de distribuição amplamente variável. Atravessa a placenta e é excretada no leite materno.
- Metabolismo hepático, gerando como metabólito ativo a nortriptilina.
- Excretado principalmente pela urina (33% a 50%) na forma de metabólitos inativos e uma pequena quantidade pelas fezes.
- Meia-vida de eliminação de 9 a 25 horas.

### **Efeitos adversos** <sup>4</sup>

- Morte súbita cardíaca, infarto do miocárdio, cardiomiopatia, prolongamento do intervalo QT, disritmia cardíaca, alterações no ECG, hipotensão ortostática.
- Fotossensibilidade, erupção cutânea, urticária.
- Agranulocitose, púrpura, leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia.
- Suicídio, ideação suicida, piora do quadro depressivo, comportamento agressivo, delírio, hipomania.
- Acidente vascular cerebral, síndrome neuroléptica maligna, síndrome serotoninérgica, convulsão, discinesia, mioclonia, confusão,

tontura, comprometimento da memória, cefaleia, parestesia, sonolência.

- Porfíria aguda intermitente, síndrome da secreção inapropriada de HAD, ginecomastia, galactorreia, hipoglicemia, hiperglicemia, ganho ou perda de peso.
- Íleo paralítico, anorexia, dor epigástrica, refluxo gastroesofágico, constipação intestinal, diarreia, náusea, vômito, estomatite, gosto peculiar, língua negra, xerostomia, cáries.
- Hepatotxicidade, icterícia.
- Reação de hipersensibilidade.
- Miastenia grave.
- Inchaço testicular, impotência, disfunção ejaculatória, aumento ou diminuição da libido.
- Fratura de quadril, fratura óssea, cãibra.
- Oftalmoplegia, aumento da pressão intraocular, visão borrada.
- Eosinofilia pulmonar.
- Tolerância ao fármaco, síndrome de retirada, exacerbação da insuficiência cardíaca, distúrbio da fala.

### **Interações medicamentosas** <sup>4</sup>

- *Associações contraindicadas*:
  - Azul de metileno e linezolida têm o uso concomitante ao cloridrato de amitriptilina contraindicado devido ao elevado risco de síndrome serotoninérgica.
  - Clorgilina, fenelzina, furazolidona, iproniazida, isocarboxazida, moclobemida, nialamida, pargilina,
  - selegilina, toloxatona e tranilcipromina têm o uso concomitante ao cloridrato de amitriptilina contraindicado devido ao elevado risco de neurotoxicidade, convulsão ou síndrome serotoninérgica.
  - Grepafloxacino e mesoridazina têm o uso concomitante ao cloridrato de amitriptilina contraindicado devido ao elevado risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT).



- *Interações de moderadas a graves:*
  - Acenocumarol, antiinflamatórios não esteroidais, dicumarol, femprocumona e varfarina: podem aumentar o risco de sangramento. Monitorar sinais de hemorragia e RNI (International Normalized Ratio). Ajustar a dose dos fármacos, se necessário.
  - Alfapreginterferona 2B, topiramato e ritonavir: aumentam os efeitos tóxicos do antidepressivo. Monitorar a concentração plasmática, sinais e sintomas de toxicidade do antidepressivo. Ajuste de dose do cloridrato de amitriptilina pode ser necessário.
  - Arbutamina: pode levar a resultados não confiáveis dos exames diagnósticos. Não administrar concomitantemente com o cloridrato de amitriptilina.
  - Atomoxetina, fenitoína e galantamina: apresentam a sua concentração plasmática aumentada. Se o uso concomitante for necessário, ajustar a dose desses fármacos e observar o aparecimento de reações adversas.
  - Betanidina, clonidina e guanetidina: podem ter seus efeitos diminuídos. Monitorar a pressão arterial para possível ajuste de dose dos anti-hipertensivos.
  - Carbamazepina e rifapentina: podem diminuir a efetividade do antidepressivo. Monitorar a efetividade do tratamento e ajustar a dose do cloridrato de amitriptilina, se necessário.
  - Cimetidina e fluvoxamina e: podem levar ao aumento da toxicidade do cloridrato de amitriptilina (boca seca, retenção urinária, sedação, visão embaçada). Monitorar sinais e sintomas de toxicidade e reduzir a dose de um ou ambos os fármacos, se necessário. No caso da cimetidina, considerar a substituição por ranitidina ou famotidina.
  - Cotrimoxazol, donepezila, enflurano, fenotiazinas e halofantrina: podem aumentar o risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes* ou parada cardíaca). Evitar o uso concomitante com o cloridrato de amitriptilina.
  - Diazepam: pode resultar em déficit psicomotor (diminuição do tempo de reação e do estado de vigília). Orientar o paciente sobre esse efeito e sugerir que evite atividades que requerem atenção.
  - Erva-de-São-João: pode diminuir a efetividade do antidepressivo e aumentar o risco de síndrome serotoninérgica. Evitar uso concomitante com o cloridrato de amitriptilina.
  - Fenitoína: pode aumentar o risco de toxicidade à fenitoína (ataxia, hiper-reflexia, nistagmo, tremor). Monitorar a efetividade do antidepressivo e aumentar a sua dose, se necessário.
  - Fluconazol: pode aumentar o risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes* ou parada cardíaca). Se o uso concomitante for necessário, monitorar a concentração plasmática do antidepressivo e ajustar a dose, se necessário.
  - Hidroxicloroquina: pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT. Realizar eletrocardiograma no início e ao longo do tratamento.
  - Nefopam: pode aumentar o risco de crises convulsivas. Considerar a substituição do nefopam por outro analgésico.
  - Oximorfina: pode aumentar o risco de íleo paralítico e depressão respiratória. Monitorar função respiratória e diminuir a dose de um dos medicamentos, se necessário.
  - S-adenosilmetionina: pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica. Se o uso concomitante for necessário, iniciar com baixas doses de ambos os fármacos e aumentar gradativamente. Monitorar de perto sinais e sintomas de síndrome serotoninérgica.



- Simpaticomiméticos de ação direta (epinefrina, fenilefrina, norepinefrina, metoxamina, etilefrina): podem causar hipertensão, arritmias cardíacas e taquicardia. Monitorar o paciente e orientá-lo a
- informar médicos e dentistas sobre o uso de antidepressivos tricíclicos sempre que forem submetidos a procedimentos cirúrgicos.
- Etanol: pode causar depressão do sistema nervoso central e prejuízo das habilidades motoras. Sugere-se evitar consumo de álcool pelo menos na primeira semana de tratamento com o cloridrato de amitriptilina.

### **Aspectos farmacêuticos<sup>3</sup>**

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

### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: Atravessa a placenta. Devido aos efeitos teratogênicos reportados, o uso do antidepressivo durante a gravidez deve ser evitado, se possível, especialmente durante o primeiro trimestre. No entanto, considerando o perigo da falha no tratamento da depressão maior, avaliar se os benefícios potenciais para a mãe justificam os riscos para o feto.

### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Compatível com amamentação, mas risco não pode ser descartado. Os dados existentes indicam que uma quantidade muito pequena do antidepressivo é ingerida pelo lactente durante o aleitamento materno e que o uso do cloridrato de amitriptilina é provavelmente seguro. No entanto, recomenda-se avaliar o risco benefício e descontinuar o tratamento ou a amamentação, após considerar a importância do

medicamento para a lactante. Se optar pelo uso do antidepressivo, monitorar os efeitos adversos no lactente.

### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Usar com cautela em pacientes com insuficiência hepática.

### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Deve-se evitar o uso em idosos devido aos efeitos anticolinérgicos e sedativos exacerbados, especialmente em pacientes com história de quedas ou fraturas, demência, comprometimento cognitivo, com delírio ou pacientes em risco de síncope, e homens com sintomas no trato urinário inferior ou hiperplasia prostática benigna. Todavia, se for realmente necessário o uso do fármaco, titular a dose com cautela. Recomenda-se iniciar com 10 mg, por via oral, três vezes ao dia e 20 mg, por via oral, ao deitar.

### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Cadernos de Atenção Básica - Saúde mental. Disponível em: [http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/caderno\\_34.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/caderno_34.pdf). 2013.
- 3 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

5 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National For-

mulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.

## 12. AMOXICILINA

### Apresentações<sup>1</sup>

- Comprimido ou cápsula 500 mg.
- Suspensão oral 50 mg/mL.

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde<sup>2,3,4,5,6</sup>

- Febre tifoide.
- Febre purpúrica brasileira.
- Doença de Lyme.
- Leptospirose.
- Pneumonia adquirida na comunidade.
- Escarlatina.
- Otite média aguda.
- Faringite estreptocócica.
- Rinossinusites agudas.
- Clamídia em gestantes e nutrizes.

### Outras indicações<sup>7</sup>

- Erradicação de *Helicobacter pylori*.
- Infecções do trato geniturinário.
- Infecções de pele e tecidos moles.

### Contraindicações<sup>7</sup>

- Hipersensibilidade à amoxicilina ou a outros antibióticos betalactâmicos (penicilinas e cefalosporinas).

### Precauções<sup>8,9,7</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Hipersensibilidade às penicilinas (obter história prévia para prevenir novas reações);
  - Mononucleose infecciosa, leucemia linfocítica aguda ou crônica, infecção por citomegalovírus ou portadores de HIV. Há risco elevado de exantema eritematoso;
  - Uso de altas doses de amoxicilina. Manter hi-

dratação adequada para reduzir risco de cristalúria;

- Colite associada ao *Clostridium difficile*. É possível o aparecimento e crescimento excessivo de bactérias ou fungos não sensíveis. Recomenda-se interromper o uso de amoxicilina e tratar os sintomas apresentados;
- Disfunção hepática ou elevação moderada das transaminases. Avaliar a função hepática periodicamente em caso de terapia prolongada com amoxicilina;
- Fenilcetonúria. Comprimidos e cápsulas de amoxicilina contém o excipiente “aspartame” em sua composição que se biotransforma em fenilalanina.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).
- Insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Idosos (ver Apêndice E).

### Esquemas de administração<sup>2,7,3,4,5,6</sup>

#### Crianças

- *Febre tifoide*: Iniciar com 100 mg/kg/dia, por via oral, dividida de 8 em 8 horas, até a dose máxima de 4 g/dia.
- *Febre purpúrica brasileira*: 50 mg/kg/dia, por via oral, dividida de 8 em 8 horas, durante 7 dias.
- *Doença de Lyme*: Até 9 anos: 50 mg/kg/dia, por via oral, dividida de 8 em 8 horas, durante 3 semanas.
- *Leptospirose*: 50 mg/kg/dia, por via oral, dividida em intervalos de 8 em 8 horas ou de 6 em 6 horas, durante 5 a 7 dias.
- *Pneumonia adquirida na comunidade*: 2 me-

ses ou mais: 50 mg/kg/dia, por via oral, dividida de 8 em 8 horas, durante 7 a 10 dias.

- *Escarlatina*: 50 mg a 70 mg/kg/dia, por via oral, dividida de 8 em 8 horas, durante 10 dias.
- *Otite média aguda*: 80 mg a 90 mg/kg/dia, por via oral, dividida de 12 em 12 horas, durante 7 a 10 dias.
- *Faringite estreptocócica*: 50 mg/kg/dia, por via oral, dividida em intervalos de 12 em 12 horas ou de 8 em 8 horas, durante 10 dias.
- *Rinossinusites agudas*: 45 mg a 90 mg/kg/dia, por via oral, dividida em intervalos de 8 em 8 horas ou 12 em 12 horas.
- *Infecção do trato geniturinário*: infecções de pele e tecidos moles: 3 meses ou mais com menos de 40 kg: 25 mg/kg/dia, por via oral, dividida de 12 em 12 horas. Ou 20 mg/kg/dia, por via oral, dividida de 8 em 8 horas. 3 meses ou mais com 40 kg ou mais: 500 mg, por via oral, de 12 em 12 horas ou 250 mg, por via oral, de 8 em 8 horas.

#### Adultos

- *Febre tifoide*: 1 g, por via oral, de 8 em 8 horas, durante 14 dias.
- *Doença de Lyme*: 500 mg, por via oral, de 6 em 6 horas, por 2 semanas. Se as lesões forem disseminadas, prolongar o tratamento por 3 a 4 semanas.
- *Leptospirose*: 500 mg, por via oral, de 8 em 8 horas, durante 5 a 7 dias.
- *Pneumonia adquirida na comunidade*: 1 g, por via oral, de 8 em 8 horas, durante 7 a 10 dias.
- *Otite média aguda*: 500 mg, por via oral, de 8 em 8 horas, durante 10 dias.
- *Rinossinusites agudas*: Iniciar com 500 mg, por via oral, de 8 em 8 horas, ou 2 g, por via oral, de 12 em 12 horas, durante 5 a 7 dias, até a dose máxima de 4 g por dia.
- *Clamídia em gestantes e nutrizas*: 500 mg, por via oral, de 8 em 8 horas, durante 7 dias.
- *Erradicação de Helicobacter pylori*: 1 g, por via

oral, de 12 em 12 horas, em associação com omeprazol 20 mg e claritromicina 500 mg ou metronidazol 500 mg, ambos por via oral, a cada 12 horas, durante 14 dias. Infecção do trato geniturinário; infecções de pele e tecidos moles 500 mg, por via oral, de 12 em 12 horas. Ou 250 mg, por via oral, de 8 em 8 horas.

#### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>7</sup>

- A absorção não é influenciada pela presença de alimentos.
- O pico da concentração é alcançado entre 1 a 2 horas.
- Ligação às proteínas plasmáticas: 20%.
- Eliminado pelos rins (60% em forma inalterada).
- Meia-vida de eliminação: 1 a 1,5 horas (neonatos: 3,7 horas; prolongada também em idosos e em pacientes com insuficiência renal).

#### Efeitos adversos <sup>7</sup>

- Disgeusia (5%, em terapia tripla para *H. pylori*), náusea, vômito e diarreia (mais de 1%), descoloração dos dentes, colite pseudomembranosa por *Clostridium difficile*, colite hemorrágica.
- Exantema (mais de 1%), penfigoide bolhoso, eritema multiforme, eritodermia, pustulose exantematosa aguda generalizada, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.
- Agranulocitose, anemia, contagem de eosinófilos elevada, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia.
- Reações de hipersensibilidade, anafilaxia, vasculite leucocitoclástica cutânea.
- Colestase hepática, Hepatotoxicidade, elevação das transaminases.
- Agitação, ansiedade, confusão mental, convulsões, cefaleia, tontura e insônia.

- Cristalúria, nefrotoxicidade.

### **Interações medicamentosas <sup>7</sup>**

- *Interações de moderadas a graves:*
  - Metotrexato: aumento da toxicidade do metotrexato. Evitar o uso simultâneo, mas se o mesmo for necessário, diminuir a dose de metotrexato e monitorar sua concentração sérica. Monitorar o paciente quanto ao aumento dos efeitos adversos do metotrexato, incluindo leucopenia, trombocitopenia e ulceração cutânea.
  - Venlafaxina: risco aumentado de síndrome serotoninérgica. Monitorar cuidadosamente os sintomas da síndrome, como anormalidades neuromusculares, hiperatividade autonômica, agitação e delírio. Caso os sintomas apareçam, descontinuar os medicamentos e oferecer tratamento de suporte.
  - Varfarina: Pode elevar o risco de sangramento. Determinar os parâmetros de coagulação antes de iniciar o tratamento com amoxicilina e continuar monitorando durante o tratamento.
  - Tetraciclina: o uso concomitante pode reduzir a eficácia da amoxicilina. Evitar o uso simultâneo.

### **Orientações aos pacientes <sup>7,9</sup>**

- Orientar para comunicar o aparecimento tardio de exantema com sintomas de febre, fadiga e dor de garganta ou outro sintoma de reação alérgica.
- Orientar que não há restrições quanto ao uso da amoxicilina com alimentos.
- Orientar que este medicamento pode causar náusea, vômito, diarreia e exantema.
- Alertar para empregar outro método contraceptivo alternativo ou adicional para evitar a gravidez se estiver em uso de contraceptivos orais.

- Alertar para não interromper o uso antes do final do tratamento, mesmo quando houver melhora dos sintomas após a primeira dose.
- Orientar para agitar o frasco da suspensão oral antes de cada administração.

### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: B
- Comentário: Atravessa a placenta. Estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas não há estudos controlados em mulheres.

### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Distribuído no leite materno. Compatível com amamentação.

### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: “Ajustar a doses e intervalos com base na depuração de creatinina endógena (DCE) em adultos:
- DCE de 10 e 30 mL/minuto: 250 a 500 mg, a cada 12 horas, dependendo da gravidade da infecção.
- DCE inferior a 10 mL/minuto e pacientes em hemodiálise: 250 a 500 mg, a cada 24 horas, dependendo da gravidade da infecção. Para pacientes em hemodiálise, doses suplementares devem ser administradas durante e ao final do procedimento. Risco de cristalúria com doses elevadas. Exantemas são mais comuns na insuficiência renal grave.”

### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: A depuração renal pode ser reduzida.

### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: <http://>



- bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\_nacional\_medicamentos\_rename\_2017 .pdf. 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. HIV/Aids, hepatites e outras DST - Cadernos de Atenção Básica, n. 18. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abcad18.pdf>. 2006.
  - 3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/>. Ministério da Saúde; 2017.
  - 4 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias : guia de bolso. 8th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 444 p.
  - 5 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Acolhimento à demanda espontânea: queixas mais comuns na Atenção Básica. 1st ed. Ministério da Saúde, editor. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/acolhimento\\_demanda\\_espontanea\\_queixas\\_comuns.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/acolhimento_demanda_espontanea_queixas_comuns.pdf). Brasília; 2012. p. 290.
  - 6 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Vigilância em saúde: zoonoses - Cadernos de Atenção Básica ; n. 22. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigilancia\\_saude\\_zoonoses\\_p1.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigilancia_saude_zoonoses_p1.pdf). 2009.
  - 7 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
  - 8 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
  - 9 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 13. AMOXICILINA + CLAVULANATO DE POTÁSSIO

### Apresentações <sup>1,2</sup>

- Comprimido 500 mg + 125 mg.
- Suspensão oral 50mg/ml + 12,5mg/ml

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde <sup>3</sup>

- Pneumonia adquirida na comunidade.
- Otite média aguda recorrente.
- Rinossinusites agudas recorrentes.

### Outras indicações <sup>4</sup>

- Infecções de pele e/ou tecido subcutâneo.
- Infecções do trato urinário.

### Contraindicações <sup>5,4</sup>

- Hipersensibilidade à amoxicilina, ao clavulanato ou a outros antibacterianos betalactâmicos (penicilinas e cefalosporinas).

- História de icterícia colestática ou disfunção hepática induzidas por penicilina ou pela associação dos fármacos.

### Precauções <sup>5,6,4</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Hipersensibilidade às penicilinas, incluindo ocorrência de efeitos hematológicos (anemia, anemia hemolítica, leucopenia, agranulocitose, trombocitopenia, púrpura trombocitopênica);
  - Pacientes com mononucleose infecciosa. Evitar o uso nesses pacientes devido ao risco elevado de exantema eritematoso;
  - Uso de altas doses de amoxicilina. Manter hidratação adequada para reduzir risco de cristalúria;
  - Colite associada ao Clostridium difficile (é

possível o aparecimento e crescimento excessivo de bactérias ou fungos não sensíveis). Recomenda-se interromper o uso de amoxicilina + clavulanato e tratar os sintomas apresentados;

- Pacientes com fenilcetonúria. Algumas apresentações de amoxicilina contém o excipiente aspartame em sua composição que se biotransforma em fenilalanina.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).
- Insuficiência hepática (ver Apêndice C).
- Insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Idosos (ver Apêndice E).

### Esquemas de administração <sup>3,4</sup>

#### Crianças

- *Rinossinusite aguda recorrente*: 3 meses ou mais: Iniciar com 45 mg/kg/dia de amoxicilina associada a 6,4 mg/kg/dia de clavulanato, por via oral, durante 5 a 7 dias, até o máximo de 90 mg/kg/dia de amoxicilina.

#### Adultos

- *Pneumonia adquirida na comunidade (presença de comorbidades, uso de antibióticos nos últimos três meses, fator de risco para pneumococo resistente, regiões de alta prevalência de pneumococo resistente aos macrolídeos)*: 1 g de amoxicilina associada a 250 mg de clavulanato, por via oral, de 12 em 12 horas, durante 7 a 10 dias.
- *Otite média aguda recorrente*: 500 mg de amoxicilina, associada a 125 mg de clavulanato, por via oral, de 8 em 8 horas, durante 10 a 14 dias.
- *Rinossinusites agudas*: Iniciar com 500 mg de amoxicilina associada a 125 mg de clavulanato, por via oral, de 8 em 8 horas, durante 5 a 7 dias. Até o máximo de 4 g de amoxicilina.
- *Infecções de pele e/ou tecido subcutâneo e infecções do trato urinário*: 500 mg de amoxicili-

na associada a 125 mg de clavulanato, por via oral, de 12 horas em 12 horas.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>4</sup>

- Absorção oral: a administração com alimentos aumenta a absorção do clavulanato, mas não afeta a da amoxicilina.
- Pico de concentração: entre 1 e 2 horas.
- Ligação às proteínas plasmáticas: amoxicilina 18%; ácido clavulânico 25%.
- Ácido clavulânico é extensivamente metabolizado no fígado.
- Eliminado pelos rins (amoxicilina: 50% a 70%; clavulanato: 25% a 40%).
- Meia-vida de eliminação: 1 hora para ambos os fármacos.

### Efeitos adversos <sup>4</sup>

- Diarreia (2,9% a 14,5%), náusea (até 3%), vômito (até 2,2%), desconforto abdominal e flatulência (menos de 1%), diarreia associada a *Clostridium difficile*, gastrite, estomatite, indigestão, glossite, descoloração dos dentes.
- Dermatite das fraldas (3,5% a 6%), exantema (1,1% a 3%), eritema multiforme, eritrodermia, psoríase exantemática aguda, prurido, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, urticária.
- Micose (3,3%), candidíase (1,4%), vaginite (1%).
- Trombocitose (menos de 1%), anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, contagem de eosinófilos aumentada.
- Reações de hipersensibilidade e anafilaxia.
- Hepatite, icterícia colestática, hepatotoxicidade, elevação das enzimas hepáticas, fosfatase alcalina e bilirrubina séricas.
- Cefaleia, tontura, insônia, confusão mental e convulsão.
- Agitação, ansiedade, comportamento hiperativo.

- Cristalúria, hematúria, nefrite intersticial, aumento de creatinina e ureia séricas.

#### **Interações medicamentosas <sup>4</sup>**

- *Interações de moderadas a graves:*
- Metotrexato: aumento da toxicidade do metotrexato. Evitar o uso simultâneo, porém se isto não for possível, diminuir a dose de metotrexato e monitorar sua concentração sérica. Monitorar o paciente quanto ao aumento dos efeitos adversos do metotrexato, incluindo leucopenia, trombocitopenia e ulceração cutânea.
- Venlafaxina: risco aumentado de síndrome serotoninérgica. Monitorar cuidadosamente os sintomas da síndrome: anormalidades neuromusculares, hiperatividade autonômica, agitação e delírium. Caso os sintomas apareçam, descontinuar os medicamentos e oferecer tratamento de suporte.
- Varfarina: pode resultar em risco aumentado de sangramento. Monitorar os parâmetros de coagulação durante o tratamento.
- Tetraciclina: o uso concomitante pode reduzir a eficácia da amoxicilina. Evitar o uso simultâneo.

#### **Orientações aos pacientes <sup>4,6</sup>**

- Orientar para procurar um serviço de saúde caso apresente febre, anafilaxia, exantema, urticária ou outro sintoma de reação alérgica.
- Orientar que este medicamento pode causar náusea, vômito, diarreia.
- Orientar que não há restrições quanto ao uso deste medicamento juntamente a alimentos e que, preferencialmente, tomem o medicamento no início das refeições, de modo a aumentar a absorção do ácido clavulânico.
- Alertar para não interromper o uso antes do final do tratamento, mesmo quando houver melhora dos sintomas após as primeiras doses.

- Alertar para empregar método alternativo ou adicional para evitar a gravidez se estiver em uso de contraceptivos orais.
- Orientar para agitar o frasco da suspensão oral antes de cada administração.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: B
- Comentário: Atravessa a placenta. Estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas não há estudos controlados em mulheres.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Distribuído no leite materno. Compatível com a amamentação.

#### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Usar com cautela em pacientes com comprometimento hepático. Monitorar função hepática. Foram observadas disfunções hepáticas, como aumento das transaminases séricas, hepatites e icterícia colestática durante o tratamento ou após o término, geralmente reversíveis.

#### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: Ajustar doses e intervalos com base na depuração de creatinina endógena (DCE) em adultos e crianças com 40 kg ou mais:
- DCE inferior a 10 mL/minuto: 250 a 500 mg de amoxicilina, a cada 24 horas, dependendo da gravidade da infecção.
- DCE entre 10 e 30 mL/minuto: 250 a 500 mg de amoxicilina, a cada 12 horas, dependendo da gravidade da infecção.
- Hemodiálise: 250 a 500 mg de amoxicilina, a cada 24 horas.
- Dependendo da gravidade da infecção, doses suplementares devem ser administradas durante e ao final do procedimento.

**Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Possível aumento de incidência de disfunção hepática em idosos em comparação a adultos jovens.

**Referências**

- 1 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico da Anvisa. Informação do produto. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp). 2017.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Acolhimento à demanda espontânea: queixas mais comuns na Atenção Básica. Ministério da Saúde, editor. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/acolhimento\\_demanda\\_espontanea\\_queixas\\_comuns.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/acolhimento_demanda_espontanea_queixas_comuns.pdf). 2012. p. 290.
- 4 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 5 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 6 SCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

**14. ANLODIPINO****Apresentações<sup>1</sup>**

- Comprimidos 5 mg e 10 mg.

**Contraindicações<sup>2,3,4</sup>**

- Hipersensibilidade ao besilato de anlodipino ou a componentes da fórmula.
- Choque cardiogênico.
- Angina instável.
- Estenose aórtica significativa.

**Precauções<sup>2,3,4</sup>**

- Usar com cuidado nos casos de:
- Doença arterial coronariana obstrutiva grave.
- Insuficiência hepática grave.
- Estenose aórtica grave.
- Risco de infarto agudo do miocárdio ou piora da angina em casos de doença arterial coronariana obstrutiva grave.
- Ajustar dose lentamente se houver insuficiência hepática grave.

- Pode ocorrer hipotensão sintomática se houver estenose aórtica grave.
- A interrupção súbita do tratamento com bloqueadores de canais de cálcio pode estar associada à exacerbação de isquemia miocárdica.
- Crianças com menos de 6 anos de idade: eficácia e segurança não estabelecidas.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).
- Hepatopatas (ver Apêndice C).
- Nefropatas (ver Apêndice D).
- Idosos (ver Apêndice E).

**Esquemas de administração<sup>2,3,4</sup>****Crianças e adolescentes (6 a 17 anos de idade)**

- *Hipertensão*: Iniciar com 2,5 mg, por via oral, uma vez ao dia. Se necessário, ajustar a dose a intervalos de, no mínimo, 7 dias, até a dose máxima de 5 mg por dia.

## Adultos

- *Hipertensão, angina estável e variante*: Iniciar com 2,5 a 5 mg, por via oral, uma vez ao dia. Se necessário, ajustar a dose a intervalos de no mínimo 7 dias, até a dose máxima de 10 mg por dia.

## Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>4</sup>

- Absorção oral: alimentos não interferem com a absorção.
- Biodisponibilidade: 64% a 90%. Extenso efeito de primeira passagem.
- O pico de concentração é alcançado de 6 a 12 horas.
- A duração da ação anti-hipertensiva é de 24 horas.
- Ligação às proteínas plasmáticas: aproximadamente 93%.
- Extensamente metabolizado no fígado em metabólitos inativos.
- Eliminado pelos rins, 60% na forma de metabólitos inativos e 10% na forma inalterada.
- Meia vida de eliminação: 30 a 50 horas e 56 horas em pacientes com insuficiência hepática.
- Não é dialisável.

## Efeitos adversos <sup>4</sup>

- Infarto agudo do miocárdio, angina e angioedema.
- Palpitações, rubor, edema periférico, dor abdominal, náusea, tontura, cefaleia, sonolência e fadiga (1% a 10%)

## Interações medicamentosas <sup>4</sup>

- *Interações de moderadas a graves*:
  - Amiodarona: bradicardia, bloqueio atrioventricular e parada sinusal. Evitar a associação em pacientes com síndrome do nódulo sinusal ou bloqueio atrioventricular.

- Clopidogrel: diminuição do efeito antiplaquetário do clopidogrel e consequente aumento do risco de eventos trombóticos. Usar com cautela e monitorar o paciente. A adição de cilostazol na terapia antiplaquetária pode reduzir os efeitos prejudiciais da interação.
- Claritromicina, indinavir e telaprevir: aumento da concentração plasmática e do efeito do besilato de anlodipino. Usar com cautela e monitorar sinais e sintomas de hipotensão e edema. Pode ser necessário ajuste na dosagem.
- Sinvastatina: aumento da exposição à sinvastatina, com aumento do risco de miopatias, incluindo rabdomiólise. Não exceder a dose de 20 mg por dia de sinvastatina.

## Apêndice A - Fármacos e gestação

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: Não há estudos controlados em mulheres grávidas. Avaliar risco ao feto em relação ao benefício para a mãe com hipertensão.

## Apêndice B - Fármacos e amamentação

- Comentário: Não se sabe se este medicamento é excretado no leite materno. Risco ao lactente não pode ser descartado. Devido à falta de informação de segurança, recomenda-se avaliar o risco benefício e descontinuar o tratamento ou a amamentação, após considerar a importância do medicamento para a lactante.

## Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática

- Comentário: Pode ocorrer leve redução na depuração do fármaco em pacientes com insuficiência hepática. Iniciar tratamento com as menores doses preconizadas. Titular e monitorar sinais e sintomas de intoxicação. Prolongamento da meia-vida. Pode ser necessário reduzir a dose.



### Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal

- Comentário: Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal.

### Apêndice E - Fármacos e idosos

- Comentário: Iniciar tratamento com as menores doses preconizadas.

### Referências

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 3 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017

## 15. ATENOLOL

### Apresentações <sup>1</sup>

- Comprimidos 50 mg e 100 mg.

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde <sup>2,3,4,5</sup>

- Hipertensão arterial sistêmica.
- Angina estável.
- Infarto agudo do miocárdio.

### Contraindicações <sup>3,4</sup>

- Hipersensibilidade ao fármaco ou outro componente da formulação.
- Asma, broncoespasmo ou doença pulmonar obstrutiva crônica.
- Choque cardiogênico.
- Hipotensão.
- Bradicardia sinusal.
- Acidose metabólica.
- Feocromocitoma não tratado.
- Bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau.
- Doença arterial periférica grave.
- Insuficiência cardíaca não controlada.

### Precauções <sup>3,4,6</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Uso de anestésicos que diminuam a função do miocárdio;
  - Disfunção ventricular;
  - Diabetes mellitus;
  - Bloqueio atrioventricular de primeiro grau;
  - História de doença obstrutiva das vias aéreas;
  - Miastenia grave;
  - Hipertensão portal (risco de deterioração da função hepática);
  - Psoríase.
- Sintomas de hipoglicemia e tireotoxicose podem ser mascarados.
- Aumento do risco do bloqueio beta-adrenérgico em anestesia geral e cirurgias de grande porte.
- Não interromper a terapia com atenolol de forma abrupta em pacientes com doença arterial coronariana, devido ao risco de exacerbação grave de angina e ocorrência de infarto do miocárdio e arritmias ventriculares.
- Uso concomitante com clonidina (interrom-

per o uso do atenolol alguns dias antes da retirada da clonidina).

- Segurança e eficácia do uso de atenolol não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.
- Categoria de risco gravidez (FDA): D (ver apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).
- Insuficiência hepática (ver Apêndice C).
- Insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Idosos (ver apêndice E).

### **Esquemas de administração** <sup>4, 6, 3</sup>

#### **Adultos**

- *Hipertensão arterial sistêmica*: 25 mg a 100 mg, por via oral, a cada 24 horas. Dose máxima diária 100 mg, mas geralmente doses acima de 50 mg não são necessárias para alcançar o efeito terapêutico.
- *Angina estável*: 50 mg a 100 mg, por via oral, a cada 24 horas. Até o máximo de 200 mg.
- *Infarto agudo do miocárdio – tratamento precoce*: Iniciar com 5 mg, por via intravenosa, durante 5 minutos. Aguardar 15 minutos, então administrar 50 mg, por via oral, e repetir depois de 12 horas. Seguir com dose de manutenção de 100 mg, por via oral, ao dia.

#### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes** <sup>3</sup>

- Biodisponibilidade de 46% a 60%, reduzida por alimentos.
- Pico de concentração em 2 a 4 horas.
- Ligação a proteínas plasmáticas 6% a 16%.
- Metabolismo não ocorre no fígado.
- Eliminação renal (40 a 50%) e fecal (50%) na forma inalterada.
- Meia-vida de eliminação de 6 a 7 horas.

#### **Efeitos adversos** <sup>3</sup>

- Exacerbação de angina por retirada abrupta, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio,

arritmia ventricular, fenômeno de Raynaud, bradiarritmia (3% a 18%), hipotensão (4% a 25%), frio nas extremidades (12%).

- Vasculite, psoríase, exantema.
- Tirotoxicose, alteração do controle glicêmico, dislipidemia.
- Lúpus eritematoso sistêmico, anafilaxia.
- Miastenia gravis.
- Tontura (13%), sonolência (2%).
- Olho seco.
- Depressão (12%), distúrbios psiquiátricos.
- Disfunção sexual.
- Embolia pulmonar (1,2%), broncoespasmo (1,2%), dispneia (6%).
- Fadiga (26%), síndrome de abstinência.

#### **Interações medicamentosas** <sup>3</sup>

- *Associação contraindicada*:
  - Amiodarona, diltiazem, dronedarona e verapamil têm o uso concomitante contraindicado ao atenolol. Pode resultar em parada cardíaca, bradicardia e hipotensão.
- *Interações de moderadas a graves*:
  - Antidiabéticos orais e insulina em associação ao atenolol podem causar hipoglicemia ou hiperglicemia e diminuição dos sintomas da hipoglicemia. Monitorar a glicemia com maior frequência. Pode ser necessário ajuste de dose do agente antidiabético. Se o betabloqueador for suspenso, observar se há sinais de perda de controle glicêmico.
  - Anti-inflamatórios não esteroides podem reduzir o efeito anti-hipertensivo do atenolol. Monitorar cuidadosamente a pressão arterial e avaliar a necessidade de ajuste de dose do betabloqueador.
  - Arbutamina pode ter sua resposta atenuada, interferindo no resultado do teste. Deve-se interromper o uso do betabloqueador pelo menos 48 horas antes da administração da arbutamina.

- Bloqueadores adrenérgicos alfa-1 podem causar resposta hipotensiva exagerada na primeira dose do alfa-bloqueador. Iniciar o tratamento com o alfa-bloqueador em doses menores que as usuais, preferencialmente ao deitar. Monitorar a pressão arterial cuidadosamente.
- Bloqueadores de canais de cálcio dihidropirídínicos podem causar efeitos cardiovasculares aditivos, hipotensão e ou bradicardia. Monitorar a função cardíaca, principalmente em pacientes predispostos à falência cardíaca.
- Disopiramida em uso concomitante ao atenolol pode causar bradicardia e diminuição do débito cardíaco. Monitorar a função cardíaca cuidadosamente, principalmente em pacientes com doença cardíaca pré-existente.
- Erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*) pode diminuir o efeito de betabloqueadores, pela indução do metabolismo do atenolol. Monitorar para sinais e sintomas de hipertensão. Pode ser necessário ajuste de dose do betabloqueador.
- Glicosídeos digitálicos produzem efeitos cardiovasculares aditivos. A associação de betabloqueadores com glicosídeos digitálicos pode aumentar o risco de bradicardia e intoxicação digitálica. Monitorar a frequência e o intervalo PR e usar com cautela.
- Mibefradil associado ao atenolol pode causar hipotensão, bradicardia e distúrbios da condução atrioventricular. Monitorar a função cardíaca cuidadosamente, principalmente em pacientes predispostos à falência cardíaca ou bradiarritmia. Suspender o uso de mibefradil 7 a 14 dias antes do início do tratamento com atenolol.
- Quinidina em associação ao atenolol pode causar efeitos cardiovasculares aditivos como bradicardia e hipotensão. Monitorar cuidadosamente a função cardíaca e a pressão arterial.

Pode ser necessário reduzir a dose inicial de cada medicamento.

#### **Orientações aos pacientes** <sup>3,6</sup>

- Informar ao paciente os efeitos adversos mais importantes e orientá-lo a relatar qualquer sinal ou sintoma desagradável durante o tratamento.
- Orientar que este medicamento somente pode ser usado durante a gravidez somente sob estrita orientação médica.
- Orientar a paciente que ela não deve amamentar se estiver usando atenolol.
- Informe ao paciente que existem interações medicamentosas significativas para este medicamento e que ele deve consultar um profissional de saúde antes de usar outros medicamentos, incluindo fitoterápicos, produtos naturais e medicamentos isentos de prescrição

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: D
- Comentário: Atravessa a placenta. O fármaco deve ser evitado no estágio inicial da gravidez e administrado com cautela nos outros estágios. Quando administrado no estágio inicial da gravidez e por períodos longos está associado ao retardo no crescimento intrauterino, baixo peso ao nascer, hipoglicemia e bradicardia no recém-nascido. O fármaco tem sido usado com segurança no terceiro trimestre da gravidez para o tratamento da hipertensão e para diminuir a incidência de pré-eclâmpsia em mulheres com maior risco. Usar durante a gravidez somente se os benefícios potenciais para a mãe justificarem os riscos para o feto.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Evitar amamentar. Excretado em altas concentrações no leite materno. O risco para a criança não pode ser descartado.

### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Pode causar, mesmo que raramente, distúrbios hepatobiliares, incluindo colestase intra-hepática. Não há metabolismo hepático significativo. Não há necessidade de ajuste de dose.

### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: Ajustar a dose com base na taxa de filtração glomerular (TFG):
- TFG 15 a 35 mL/minuto/1,73 m<sup>2</sup>: dose máxima de 50 mg por dia;
- TFG inferior a 15mL/minuto/1,73 m<sup>2</sup>: dose máxima de 25 mg por dia ou 50 mg em dias alternados.

### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Iniciar com doses baixas. Recomenda-se 25 mg por dia, principalmente se houver disfunção renal. Aferir a pressão arterial antes de administrar o medicamento para garantir redução adequada.

### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017 .pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.

- 2 Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, Bortolotto LA, Franco RJS, Poli-de-Figueiredo CE, Jardim PCBV, Amodeo C, Barbosa ECD, Koch V, Gomes MAM, Paula RB, Póvoa RMS, Colombo FC, Ferreira Filho S, Miranda RD, Machado CA MJH. 7a Diretriz Brasileira de Hipertensão [Internet]. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Cardiologia; 2016. Available from: [http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/Diretriz\\_hipertensao\\_associados.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/Diretriz_hipertensao_associados.pdf)
- 3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 5 Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS no 2.994, de 13 de dezembro de 2011. Aprova a Linha de Cuidado do Infarto Agudo do Miocárdio e o Protocolo de Síndromes Coronarianas Agudas, cria e altera procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>. 2011.
- 6 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## **16. ATROPINA, SULFATO**

### **Apresentação<sup>1</sup>**

- Solução injetável 0,25 mg/mL.

### **Indicações<sup>2,3</sup>**

- Bradicardia aguda.
- Bloqueio atrioventricular.
- Intoxicação exógena por organofosforados.

- Pré-medicação anestésica.

### **Contraindicações<sup>2,4,3</sup>**

- Hipersensibilidade ao sulfato de atropina ou quaisquer um dos componentes do produto.
- Obstrução gastrointestinal.
- Atonia intestinal.

- Miastenia grave.
- Íleo paralítico.
- Hipertrofia prostática.
- Estenose pilórica.
- Colite ulcerativa grave.
- Obstrução na saída da bexiga significativa.
- Megacólon tóxico.
- Retenção urinária.
- Glaucoma primário ou predisposição a glaucoma de ângulo fechado.

### Precauções <sup>2, 4, 3</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Crianças (o uso excessivo pode causar sintomas sistêmicos de intoxicação por atropina; descontinuar o uso em caso de suspeita);
  - Neuropatia autonômica;
  - Síndrome de Down, paralisia espástica ou lesão cerebral (risco aumentado de toxicidade cardiopulmonar ou gastrointestinal ou distúrbios no sistema nervoso central);
  - Doença pulmonar crônica (risco aumentado de espessamento da secreção brônquica e formação de tampões);
  - Fotofobia e visão turva;
  - Doenças cardíacas e hipertensão;
  - Hipertireoidismo;
  - Obstrução parcial na saída da bexiga;
  - Úlcera gástrica;
  - Refluxo esofágico e hérnia de hiato;
  - Diarreia;
  - Colite ulcerativa leve a moderada;
  - Infecções gastrointestinais conhecidas ou suspeitas;
  - Susceptibilidade aos alcaloides naturais da beladona (pode causar sintomas sistêmicos de intoxicação por atropina; descontinuar o uso);
  - Anafilaxia, urticária, rash, reações de hipersensibilidade tardias ou outras manifestações na pele;
  - Pacientes febris (risco aumentado de hipertermia).

- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).
- Insuficiência hepática (ver Apêndice C).
- Insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Usar com cautela em idosos (ver Apêndice E).

### Esquemas de administração <sup>3, 4</sup>

#### Crianças

- *Bradycardia aguda*: 0,02 mg/kg, por via intravenosa ou intraóssea. Repetir uma vez se necessário. Dose máxima: 0,5 mg/dose.
- Alternativamente, 0,04 a 0,06 mg/kg, por via endotraqueal. A administração deve ser acompanhada por 5 mL de cloreto de sódio a 0,9% e seguida por 5 ventilações; repetir uma vez se necessário. Dose máxima: 0,5 mg/dose.
- *Bloqueio atrioventricular*: 0,01 a 0,03 mg/kg, por via intravenosa, a cada 1 a 2 horas, conforme necessidade.
- *Intoxicação exógena por organofosforados*:
  - Crianças: 0,02 a 0,05 mg/kg, por via intravenosa (preferencialmente) ou por via intramuscular, a cada 2 a 30 minutos, até que os sinais e sintomas muscarínicos desapareçam.
  - Adolescentes: 1 a 2 mg, por via intravenosa (preferencialmente) ou por via intramuscular.
  - Para casos graves, é possível administrar de 2 a 6 mg. Repetir a dose a cada 2 a 60 minutos, até que os sinais e sintomas muscarínicos desapareçam.
- *Pré-medicação anestésica*: 0,01 a 0,03 mg/kg, por via intravenosa, subcutânea ou intramuscular, antes da indução da anestesia. Dose máxima: 0,6 mg/dose.

#### Adultos

- *Bradycardia aguda*: 0,5 mg, por via intravenosa, a cada 3 a 5 minutos. Dose máxima: 3 mg.
- *Bloqueio atrioventricular*: 0,4 a 1 mg, por via intravenosa, a cada 1 a 2 horas. Dose máxima: 2 mg.



- *Intoxicação exógena por organofosforados*: 2 a 3 mg, por via intravenosa, podendo repetir a cada 20 a 30 minutos.

Alternativamente, 2 mg, por via intramuscular, repetida por duas vezes a cada 10 minutos, se necessário. Não administrar mais de 3 doses.

A via de administração depende da gravidade da intoxicação.

- *Pré-medicação anestésica*: 0,4 a 0,6 mg, por via intravenosa, subcutânea ou intramuscular, antes da indução da anestesia.

### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes**<sup>3</sup>

- Absorção (via oftálmica): 64%.
- Início da resposta terapêutica: poucos minutos (via oftálmica) e 2 a 4 minutos (via intravenosa).
- Tempo para pico de concentração: 28 minutos (via oftálmica) e 10 minutos (via intravenosa).
- Ligações às proteínas plasmáticas: 44%.
- Altamente distribuída pelos tecidos (via intravenosa).
- Metabolismo hepático.
- Excreção renal (13 a 50% na forma inalterada).
- Meia-vida de eliminação: 4 horas em adultos e 6,5 horas em crianças (via intravenosa); 2,5 horas (via oftálmica).
- Hemodiálise: não é dialisável.

### **Efeitos adversos**<sup>3</sup>

- Disritmia cardíaca, taquiarritmia, hipotensão, hipertensão.
- Pele seca, rubor na face e pescoço.
- Anidrose.
- Reações de hipersensibilidade.
- Coma, sonolência.
- Delirium, inquietação, irritação.
- Depressão respiratória.
- Retenção urinária, hesitação urinária, dificuldade de micção.

- Constipação, xerostomia.
- Glaucoma, queratite superficial, edema de pálpebra, conjuntivite papilar, visão turva, dor ocular, fotofobia, dermatite de contato, diminuição do lacrimejamento, irritação ocular.

### **Interações medicamentosas**<sup>3</sup>

- Não foram encontradas interações medicamentosas que atendessem aos critérios pré-estabelecidos para este formulário.

### **Orientações aos pacientes**<sup>3,4</sup>

- Informar sobre o risco de hipertermia e prostração pelo calor. Evitar exposição à temperatura ambiente elevada.
- Informar o risco de tontura ou sonolência. Evitar dirigir ou operar máquinas.
- Orientar a relatar o aparecimento de efeitos adversos, como reações alérgicas, taquicardia,
- retenção urinária, xerostomia, tonturas ou desmaios.
- Orientar sobre a importância de mulheres informarem se estão ou planejam engravidar ou amamentar.

### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: Atravessa a placenta. Estudos em animais revelaram efeitos adversos sobre o feto (teratogênico ou embriocida ou outro), mas não existem estudos controlados em mulheres. Usar na gravidez somente se os benefícios potenciais para a mãe justificarem os riscos para o feto. Limitar o uso da solução oftálmica durante a gravidez.

### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

Comentário: Distribuído em baixas concentrações no leite materno. Risco ao lactente não pode ser descartado. Devido à falta de informação de segurança, recomenda-se avaliar o risco

benefício e usar com cautela. Não se sabe se a apresentação oftálmica é distribuída no leite materno e se há efeitos no feto. Usar com cautela.

### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Usar com cautela em pacientes com insuficiência hepática, não requer ajuste de dose.

### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: Usar com cautela em pacientes com insuficiência renal. Não requer ajuste de dose.

### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Evitar o uso em pacientes idosos devido à maior susceptibilidade aos efeitos anticolinérgicos. Se for necessário, iniciar o

tratamento com a menor dose possível e aumentar gradualmente.

### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## **17. AZITROMICINA**

### **Apresentações<sup>1</sup>**

- Comprimidos 500 mg.
- Pó para suspensão oral 40 mg/mL

### **Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde<sup>2,3,4,5,6</sup>**

- Alternativa de tratamento para leptospirose, em pacientes com contraindicação de uso de amoxicilina e doxiciclina.
- Cancroide (cancro mole).
- Criptosporidiose.
- Infecção por clamídia.
- Coqueluche.
- Cólera.
- Linfogruloma venéreo.
- Profilaxia primária, secundária e tratamento do complexo *Mycobacterium avium* em pes-

soas que vivem com HIV/Aids.

- Gonorreia.
- Tracoma.
- Tratamento alternativo de donovanose.

### **Outras indicações<sup>7</sup>**

- Prevenção secundária de infecção invasiva por *Streptococcus* do grupo A (em pacientes alérgicos à penicilina).
- Infecção do trato respiratório.
- Infecções de pele ou tecidos moles.
- Otite média.
- Doença de Lyme.
- Tratamento de febre tifoide causada por micro-organismos resistentes.
- Pneumonia adquirida na comunidade.

### **Contraindicações** <sup>8,9</sup>

- Hipersensibilidade a macrolídeos ou a qualquer componente do produto.
- Icterícia obstrutiva com terapia prévia de azitromicina.
- Disfunção hepática com terapia prévia de azitromicina.

### **Precauções** <sup>8,9</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Pacientes com prolongamento QT conhecido ou congênito, história de torsade de pointes, bradiarritmias, insuficiência cardíaca não compensada, condições pró-arrítmicas ou doentes com fármacos concomitantes conhecidos por prolongarem o intervalo QT, como antiarrítmicos de classe Ia ou III;
  - Sinais e sintomas de hepatite;
  - Ocorrência de superfeições com crescimento excessivo de microrganismos não suscetíveis, incluindo fungos;
  - Sinais e sintomas de conjuntivite bacteriana associada ao uso de lentes de contato;
  - Exacerbação da miastenia gravis.
- Categoria de risco na gestação (FDA): B (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).
- Insuficiência hepática (ver Apêndice C).
- Insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Idosos (ver Apêndice E).

### **Esquemas de administração** <sup>2,3,4,5,6,9</sup>

#### **Crianças**

- *Cancro mole*: Menos de 45 kg: 20 mg/kg, por via oral, em dose única. Dose máxima 1 g. 45 kg ou mais: 1 g, por via oral, em dose única.
- *Criptosporidiose*: Iniciar com 10 mg/kg/dia, por via oral, seguido de 5 mg/kg/dia, até completar 10 dias.
- *Profilaxia e tratamento de coqueluche*: 6 meses ou menos: 10 mg/kg, uma vez ao dia, durante

5 dias. 6 meses ou mais: iniciar com 10 mg/kg, uma vez ao dia, no primeiro dia, seguido de 5 mg/kg, uma vez ao dia, do segundo ao quinto dia. Dose máxima 500 mg no primeiro dia e 250 mg nos demais.

- *Infeção por clamídia*: Menos de 45 kg: 20 mg/kg, por via oral, em dose única. Dose máxima 1 g. 45 kg ou mais: 1g, por via oral, dose única.
- *Tratamento de cólera*: 20 mg/kg, em dose única.
- *Tratamento de tracoma*: 6 meses a 12 anos, ou até 45 kg: 20 mg/kg, por via oral, em dose única. Dose máxima 1 g.
- *Prevenção secundária por infecção invasiva por Streptococcus do grupo A (em pacientes alérgicos à penicilina)*: 6 meses a 11 anos: 12 mg/kg/dia por 5 dias. Dose máxima: 500mg/dia. 12 a 17 anos: 500mg/dia por 5 dias.
- *Infeção do trato respiratório, otite média, infecções de pele ou tecidos moles 6 meses ou mais*: 10 mg/kg, por via oral, durante 3 dias. Dose máxima: 500 mg.
- *Doença de Lyme*: 10 mg/kg, por via oral, uma vez ao dia, durante 7 a 10 dias.
- *Tratamento de febre tifoide*: 3 a 17 anos: 20 mg/kg uma vez ao dia, por via oral, durante 5 a 7 dias ou 10 mg/kg, por via oral, uma vez ao dia durante 1 semana. Dose máxima 1 g.
- *Pneumonia adquirida na comunidade*: 6 meses ou mais: 10 mg/kg, por via oral, no primeiro dia, seguido por 5 mg/kg, por via oral, do segundo ao quinto dia.
- *Profilaxia primária de micobacteriose atípica quando há infecção por HIV/Aids*: 20 mg/kg/dia, uma vez por semana ou 5 mg/kg, por via oral, uma vez ao dia. Dose máxima: 250 mg/dia.
- *Alternativa de profilaxia secundária de micobacteriose atípica em crianças e adolescentes que vivem com HIV/Aids*: 5 mg/kg, por via oral, uma vez ao dia associada a etambutol. Dose máxima: 250 mg/dia.



- *Tratamento de micobacteriose atípica em crianças e adolescentes que vivem com HIV/Aids (Complexo Mycobacterium avium):* 10 a 12 mg/kg, por via oral, uma vez ao dia, combinado a etambutol. Dose máxima: 500 mg/dia.

#### Adultos

- *Criptosporidiose:* 900 a 1200 mg/dia, por via oral.
- *Infecção gonocócica anogenital não complicada (uretra, colo do útero e reto); uretrite gonocócica e por clamídia, não complicada:* 1 g, via oral, em dose única, associada a ciprofloxacino 500 mg, via oral, em dose única OU 1 g, via oral, em dose única, associada a ceftriaxona 500 mg, por via intramuscular, em dose única.
- *Infecção gonocócica não complicada da faringe:* 1 g, via oral, em dose única, associada a ceftriaxona 500 mg, por via intramuscular, em dose única.
- *Infecção por clamídia:* 1 g, via oral, em dose única.
- *Alternativa de tratamento para leptospirose em pacientes com contraindicação de uso de amoxicilina e doxiciclina:* Iniciar com 1 g, por via oral, em dose única no primeiro dia, seguida de 500 mg, uma vez ao dia, durante 2 dias.
- *Tratamento de linfogranuloma venéreo:* 1 g, por via oral, uma vez por semana, durante 3 semanas.
- *Cancro mole, cólera, tracoma, e profilaxia de infecção por cateter intrauterino:* 1 g, por via oral, em dose única.
- *Tratamento alternativo de donovanose:* 1 g, por via oral, uma vez por semana, durante 3 semanas, ou até a cicatrização das lesões. Considerar associação com aminoglicosídeos por via intravenosa em caso de coinfeção por HIV.
- *Profilaxia primária de Complexo Mycobacterium avium em pessoas que vivem com HIV/Aids:* 1200 mg, por via oral, uma vez por semana.

- *Profilaxia secundária do complexo Mycobacterium avium em pessoas que vivem com HIV/Aids:* 500 mg, por via oral, uma vez ao dia, combinado a etambutol. Dose máxima: 1200 mg/dia.
- *Prevenção de infecção invasiva secundária por Streptococos do grupo A, infecção do trato respiratório, otite média, infecções da pele ou tecidos moles, profilaxia e tratamento de coqueluche:* 500 mg uma vez ao dia no primeiro dia e 250 mg uma vez ao dia do segundo ao quinto dia.
- *Tratamento de doença de Lyme:* 500 mg, por via oral, uma vez ao dia, durante 7 a 10 dias.
- *Tratamento de febre tifoide causada por microrganismos resistentes:* 1 g, por via oral, uma vez ao dia, durante 5 dias ou 8 a 10 mg/kg (máximo 500 mg), por via oral, uma vez ao dia, durante 7 a 10 dias.
- *Pneumonia adquirida na comunidade:* 500 mg, por via oral, no primeiro dia, seguido por 250 mg, por via oral, durante segundo ao quinto dia, quando for infecção leve a moderada.

#### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes<sup>8</sup>

- Absorção oral com biodisponibilidade de 38%. Comprimidos e suspensão oral podem ser tomados com ou sem alimentos.
- Pico de concentração: entre 2,2 e 4 horas.
- Ligação às proteínas plasmáticas entre 7% e 51%.
- Metabolizado no fígado (35%).
- Eliminado pela bile (50% de forma inalterada) e pelos rins (4,5% a 12,2%). Não dialisável.
- Meia vida de eliminação: entre 11 e 68 horas. Em gestantes, 6,7 horas.

#### Efeitos adversos<sup>8</sup>

- Dor abdominal (adultos: 1,9% a 14%; crianças: 2% a 4%), náusea (adultos: 3% a 14%; crianças 4%), vômito (adultos: até 13%; crianças: 11%

a 14%), diarreia (adultos: 4,3% a 12%; crianças: 7% a 10%), flatulência (5%), indigestão e disgeusia (menos de 1%), pancreatite, enterocolite pseudomembranosa.

- Aumento das enzimas hepáticas (menos de 1% a 6%), hepatite (menos de 1%), necrose hepática, falência renal.
- Dor de cabeça (mais de 5%).
- Cefaleia (até 5%), irritação ocular (2%), tonitura (menos de 1,9%), insônia, sonolência e vertigem (menos de 1%), convulsões.
- Anormalidade visual (5%), erosão córnea, visão turva, coceira nos olhos, dor nos olhos, ceratite, sensação de ardência nos olhos e redução da acuidade visual (menos de 1%).
- Vaginite (menos de 2,8%).
- Exantema (adultos: 1,9%; crianças: até 5%), edema facial e urticária (menos de 1%) eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.
- Dor no peito e palpitações (1%), arritmia cardíaca, prolongamento do intervalo QT, síncope, *torsades de pointes*.
- Leucopenia (menos de 1%), trombocitopenia.
- Nefrite (menos de 1%), insuficiência renal aguda.
- Hiponatremia.
- Síndrome de Lambert-Eaton, crise miastênica, exacerbação da miastenia gravis.
- Reação alérgica ao fármaco com eosinofilia e reação de hipersensibilidade.
- Agitação, delírium.

### **Interações medicamentosas<sup>8</sup>**

- *Associação contraindicada:*
  - Derivados de ergot têm o uso concomitante à azitromicina contraindicado devido ao risco de ergotismo aumentado (náusea, vômito, isquemia vasoespástica).
- *Interações de moderadas a graves:*
  - Cloroquina e donepezila: o uso concomitan-

te à azitromicina que pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT. Usar com cautela e monitorar eletrocardiograma durante o tratamento.

- Digoxina: o uso concomitante pode causar intoxicação por digoxina. Monitorar clinicamente crianças recebendo digoxina devido a alterações da biodisponibilidade ou clearance.
- Fentanila: o uso concomitante à azitromicina pode causar aumento ou prolongamento dos efeitos opióides, que devem ser monitorados. Se necessário, ajustar a dose da fentanila.
- Rifabutina: o uso concomitante à azitromicina pode causar intoxicação por rifabutina. Monitorar a efetividade terapêutica e toxicidade da rifabutina.
- Sinvastatina, atorvastatina e lovastatina: o uso concomitante à azitromicina pode aumentar o risco de rabdomiólise. Usar com cautela e monitorar o paciente quanto aos sinais e sintomas de rabdomiólise (por exemplo, coloração da urina, dor muscular).
- Teofilina: o uso concomitante à azitromicina pode aumentar a concentração sanguínea de teofilina. Monitorar a concentração plasmática do fármaco pode ser necessária.
- Varfarina: o uso concomitante à azitromicina pode aumentar o risco de sangramento. Pode alterar RNI, monitorar durante o uso concomitante. Substituir azitromicina, se possível.

### **Orientações aos pacientes<sup>8,9</sup>**

- Alertar ao paciente para não usar em caso de reação alérgica à azitromicina, eritromicina ou qualquer outro macrolídeo (como claritromicina, telitromicina) ou se tiver histórico de problemas hepáticos causados por azitromicina.
- Informar sobre a necessidade de fazer o tratamento pelo período indicado na prescrição, mesmo que haja melhora após as primeiras doses.

- Informar que pode ser tomado com ou sem alimentos.
- Alertar para informar em caso de gravidez ou aleitamento materno.
- Alertar para informar em caso de doença renal, doença hepática, doença cardíaca, baixo nível de potássio ou magnésio no sangue ou miastenia grave ou se alguém na família tiver problemas de ritmo cardíaco.
- Orientar o paciente a procurar o médico em caso de diarreia intensa, ou com sangue
- (possivelmente por *Clostridium difficile*). Alertar para não tomar qualquer medicamento para interromper a diarreia até conversar com algum profissional. A diarreia pode ocorrer dois meses ou mais após o fim do tratamento.
- Alertar para descontinuar o uso e informar em caso de reações alérgicas (coceira ou urticária, inchaço no rosto ou nas mãos, inchaço ou formigamento na boca ou na garganta).
- Aconselhar os pacientes que diarreia é um problema comum causado por anti-infecciosos e geralmente termina quando o medicamento é descontinuado. Importância de contactar um médico se ocorrerem fezes líquidas e com sangue (com ou sem câibras estomacais e febre) durante ou até 2 meses ou mais após a última dose.
- Orientar a procurar atendimento médico na presença de efeitos adversos como: dor de cabeça, tontura, rash, dor abdominal, dispepsia, flatulência, náusea, vômito.
- Orientar o paciente para evitar uso de antiácidos contendo alumínio ou magnésio.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

Categoria de risco na gravidez: B

- Comentário: Não se sabe se o fármaco atravessa a placenta. Estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas não há estudos controlados em mulheres. Avaliar risco bene-

fício. Usar azitromicina na gravidez somente se claramente necessário.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Risco durante o aleitamento é mínimo. Distribuído no leite materno. Usar com cautela.

#### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Usar com cautela em hepatopatas, pois é eliminado pelo fígado. Monitorar função hepática e icterícia colestática. Foram relatadas hepatotoxicidade, incluindo disfunção hepática, hepatite, icterícia colestática, necrose hepática e insuficiência hepática, em certos casos foram fatais. Descontinuar imediatamente se ocorrerem sinais e sintomas de hepatite.

#### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: Não é necessário ajuste de dose, monitorar função renal. Deve ser usada com cautela em pacientes com insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular menor que 10 mL/minuto).

#### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Ajuste de dose não é necessário para pacientes com função renal e hepática normais. Pode haver aumento do risco de prolongamento do intervalo QT. Em maiores de 65 anos, não usar em doses maiores que 300 mg para tratamento de infecções oportunistas por períodos longos, pois pode levar a maior incidência de efeitos adversos gastrointestinais e perda auditiva reversível.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação

- Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2017. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/profissionais-de-saude/hiv/protocolos-clinicos-e-manuais>. 2015.
  - 3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/>. Ministério da Saúde; 2017.
  - 4 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias : guia de bolso. 8th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 444 p.
  - 5 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vi-
  - gilância em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/profissionais-de-saude/hiv/protocolos-clinicos-e-manuais>. 2014.
  - 6 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/profissionais-de-saude/hiv/protocolos-clinicos-e-manuais>. 2017.
  - 7 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
  - 8 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
  - 9 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 18. BECLOMETASONA, DIPROPIONATO

### Apresentações <sup>1</sup>

- Cápsula para inalação oral 200 microgramas/dose e 400 microgramas/dose.
- Pó para inalação oral 200 microgramas/dose e 400 microgramas/dose.
- Solução para inalação oral 50 microgramas/dose, 200 microgramas/dose e 250 microgramas/dose.
- Suspensão para inalação nasal 50 microgramas/dose.

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde <sup>2,3</sup>

- Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).
- Asma

### Outras indicações <sup>5,6</sup>

- Rinite, alérgica ou não alérgica, sazonal ou perene.

### Contraindicações <sup>8,9</sup>

- Hipersensibilidade a beclometasona ou a qualquer componente do produto.
- Não utilizar na presença de infecções da mucosa nasal localizadas não tratadas.

### Precauções <sup>4,5,6</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Insuficiência adrenal e hipercorticismo;
  - Alterações na terapia com corticóides: reações alérgicas podem ocorrer;



- Imunossupressão: pode resultar em maior suscetibilidade a infecções graves;
- Pacientes sem história de varicela ou sarampo e não vacinados;
- Histórico familiar de osteoporose, pacientes em uso prolongado de medicamentos que diminuem a massa óssea: risco na diminuição da densidade mineral óssea;
- Histórico de pressão intra-ocular elevado, glaucoma ou catarata;
- Uso prolongado de formulação nasal: risco de infecção local por *Candida albicans*;
- Pacientes com úlceras no septo nasal, cirurgia nasal ou trauma nasal: cicatrização prejudicada com o uso das formulações nasais;
- Pacientes com tuberculose ativa ou latente, com infecções virais, fúngicas, bacterianas, parasitárias sem tratamento sistêmico, ou com herpes ocular.
- Crianças: podem reduzir a velocidade de crescimento em pacientes pediátricos; usar na menor dose eficaz e monitorar o crescimento rotineiramente.
- Segurança e eficácia não estabelecidas em crianças menores de 5 anos de idade.
- Categoria de risco durante a gravidez (FDA): Categoria C (Ver apêndice A)
- Aleitamento materno (Ver apêndice B)
- Idosos (Ver apêndice E).

### Esquemas de administração <sup>2, 3, 5, 6</sup>

#### Crianças

- *Asma*  
*Cápsula para inalação oral, pó para inalação oral e solução para inalação oral*
- *Menores de 12 anos*: 100 a 600 mcg/dia, via inalação oral, divididos em 2 a 4 administrações ao dia.
- *Maiores de 12 anos*: mesma dose que adultos.
- *Rinite*  
*Suspensão para inalação nasal.*

- *Maiores de 6 anos*: 50 a 100 microgramas (1 a 2 jatos) em cada narina, a cada 12 horas. Dose máxima total: 400 microgramas/dia.

#### Adultos

- *Asma*  
*Cápsula para inalação oral, pó para inalação oral e solução para inalação oral*: 800 a 1000 microgramas por dia, via inalação oral. Recomendam-se os limites de doses diárias: Mínima: 200 a 500 microgramas; Média: maior que 500 até 1.000 microgramas; Máxima: maior que 1.000 até 2.000 microgramas
- *Doença pulmonar obstrutiva crônica*  
*Cápsula para inalação oral, pó para inalação oral e solução para inalação oral, por dia*: entre 800 a 1.500 microgramas, via inalação oral, por dia.
- *Rinite*  
*Suspensão para inalação nasal*: 50 a 100 microgramas (1 a 2 jatos) em cada narina, a cada 12 horas. Dose máxima total: 400 microgramas ao dia.

#### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>6</sup>

- Biodisponibilidade: para inalação nasal é 27,5%, cerca de 4 vezes inferior a inalação oral.
- Pico de concentração: 0,5 horas.
- Volume aparente de distribuição: 20 L e 424 L para o seu metabólito ativo. Comprimidos e suspensão oral podem ser tomados com ou sem alimentos.
- Extensivamente metabolizado no fígado via CYP3A4.
- Eliminado principalmente nas fezes.
- Meia-vida de eliminação: 0,3 horas.

#### Efeitos adversos <sup>6</sup>

- Reação de hipersensibilidade, imunossupressão.
- Catarata, glaucoma, aumento na pressão intraocular, olhos lacrimejantes.

- Infecção respiratória superior, eosinofilia pulmonar, broncoespasmo, irritação nasofaríngea, nasofaringite, perfuração do septo nasal, tosse, epistaxe, candidíase localizada, congestão nasal, corrimento nasal, espirros.
- Hipocortisolismo secundário, redução na velocidade de crescimento em crianças.
- Neutrofilia
- Diminuição na densidade óssea, osteoporose.
- Depressão, agressividade, pensamentos suicidas, cefaleia (aerossol: adultos: 2,3%; crianças: 3,4%; inalação oral:: de 8 a 25%), tontura.
- Náusea,, alteração do paladar.
- Febre (crianças: 2,8%).

#### **Interações medicamentosas <sup>6</sup>**

- *Não foram encontradas interações medicamentosas que atendessem aos critérios pré-estabelecidos para este formulário.*

#### **Orientações aos pacientes <sup>5,6</sup>**

- Orientar o paciente para evitar vacinas durante a terapia, a menos que seja por orientação médica
- Aconselhar os pacientes com asma que o medicamento é usado apenas para prevenção de exacerbações e que não interrompe um ataque de asma.
- Alertar o paciente que a melhora sintomática pode não ser percebida nas primeiras semanas de tratamento. O benefício integral pode levar 2 semanas ou mais de uso contínuo.
- Orientar o paciente para não interromper abruptamente o uso do medicamento.
- Instruir os pacientes que usam o inalador para lavar a boca com água após a utilização , para evitar infecções orais localizadas.
- Instruir o paciente sobre técnicas adequadas para uso do inalador.
- Alertar o paciente sobre a importância da agitação do spray nasal antes de cada utilização.

- Alertar para evitar o contato dos jatos do medicamento com os olhos.
- Alertar para não aumentar a dosagem, a menos que por prescrição médica.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: Não existem estudos controlados sobre o uso de corticosteróides inalatórios em mulheres grávidas para determinar o risco de malformações congênitas ou outros efeitos adversos no feto. Existe um risco aumentado de pré-eclâmpsia em mulheres grávidas com asma deficiente ou moderadamente controlada, e prematuridade, baixo peso ao nascer e baixa idade gestacional podem ocorrer no lactente se a asma da mãe não estiver bem controlada. Monitorar o controle da asma em mulheres grávidas e ajustar o tratamento, conforme necessário. Usar na gravidez somente se os benefícios potenciais para a mãe justificarem os riscos para o feto.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Distribuído no leite materno. Risco ao lactente não pode ser descartado. Devido à falta de informação de segurança, recomenda-se avaliar o risco benefício e descontinuar a importância do medicamento ou a amamentação, após considerar a importância do medicamento para a lactante.

#### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Usar com cautela devido à diminuição das funções hepática, renal ou cardíaca inerente à idade, possíveis doenças e terapia medicamentosa concomitante observadas em pacientes idosos.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de

Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.

- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 609, de 06 de junho de 2013 (Retificada em 14 de junho de 2014). Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/junho/13/Portaria-609-de-2013.pdf>. 2013
- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 1.317

de 25 de novembro de 2013 (Alterada pela Portaria SAS/MS no 603 de 21 de junho de 2014). Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/22/PT-SAS-N-1317-alerado-pela-603-de-21-de-julho-de-2014.pdf>. 2013

- 4 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 5 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 6 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 19. BENZILPENICILINA BENZATINA

### Apresentações <sup>1</sup>

- Pó para suspensão injetável e suspensão injetável 600.000 unidades internacionais e 1.200.000 unidades internacionais.

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde <sup>2,3,4,5</sup>

- Sífilis primária, secundária e latente recente.
- Sífilis tardia (latente e terciária).

### Outras indicações <sup>3</sup>

- Outras infecções treponêmicas (pinta; bejel; boubá ou framboesia).
- Faringite estreptocócica.
- Profilaxia da febre reumática.

### Contraindicações <sup>3,6</sup>

- Hipersensibilidade a qualquer penicilina.

### Precauções <sup>3,6</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:

- Hipersensibilidade às penicilinas (obter história prévia para prevenir novas reações);
- Asma ou alergia significante;
- Hipersensibilidade cruzada com cefalosporinas (menos de 10%): não utilizar cefalosporinas em pacientes com reações de hipersensibilidade imediata às penicilinas. Risco de reação anafilática ocasionalmente fatal. Interromper se ocorrer reação de hipersensibilidade;
- Terapia prolongada. Risco de surgimento e desenvolvimento de patógenos resistentes, incluindo fungos;
- Repetidas aplicações pela via intramuscular: descontinuar o tratamento em caso de dor severa no local das aplicações. Risco de fibrose femoral no quadríceps.
- Pode ocorrer diarreia associada a *Clostridium difficile*, desde grau leve até colite fatal, mais de 2 meses após o uso. Interromper antibacteriano sem atividade contra *C. difficile*.

- Administração inadvertida via intra-arterial ou próxima a nervos periféricos ou vasos sanguíneos. Risco de lesão neurovascular grave, cianose tecidual ou necrose, edema grave ou gangrena. Risco aumentado em crianças. Proceder a intervenção imediata.
- Pode haver resultado falso-positivo para glicosúria se for usado teste baseado em oxirredução.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.
- Aleitamento materno (ver apêndice B).
- Insuficiência hepática (ver apêndice C).
- Insuficiência renal (ver apêndice D).
- Idosos (ver apêndice E).

### **Esquemas de administração** <sup>2,3,4,5</sup>

#### **Recém-nascidos**

- Sífilis congênita no período neonatal (antes de 28 dias) ausência de alterações clínicas, radiológicas, hematológicas e/ou líquóricas e sorologia negativa: 50.000 unidades internacionais/kg, via intramuscular, dose única.

#### **Crianças**

- *Sífilis primária*: 50.000 unidades internacionais/kg, via intramuscular, em dose única. Dose máxima: 2.400.000 unidades internacionais.
- *Sífilis tardia (latente e terciária)*: 50.000 unidades internacionais/kg, via intramuscular, a cada 7 dias, durante 3 semanas. Máximo por dose: 2.400.000 unidades internacionais.
- *Sífilis congênita*: Abaixo de 2 anos de idade: 50.000 unidades internacionais/kg, por via intramuscular profunda, em dose única.
- *Faringites estreptocócicas*: Com menos de 27 kg: 600.000 unidades internacionais, por via intramuscular, em dose única. Com mais de 27 kg: 1.200.000 unidades internacionais, por via intramuscular, em dose única.
- *Profilaxia da febre reumática*: Com menos de 27 kg: 600.000 unidades internacionais, por

- via intramuscular, a cada 4 semanas. Para pacientes de alto risco, a cada 3 semanas. Com mais de 27 kg: 1.200.000 unidades internacionais, por via intramuscular, a cada 4 semanas. Para pacientes de alto risco, a cada 3 semanas.
- Nota: Duração da profilaxia da febre reumática sem doença cardíaca: 5 anos ou até 21 anos de idade (o que estiver mais longe); com doença cardíaca sem doença valvular: 10 anos ou até 21 anos de idade (o que estiver mais longe); com doença cardíaca e doença valvular persistente: 10 anos ou até 40 anos de idade (o que estiver mais longe).

#### **Adultos**

- *Sífilis primária*: 2.400.000 unidades internacionais, via intramuscular profunda, em dose única (1,2 milhão unidades internacionais, em cada glúteo).
- *Sífilis recente secundária e latente*: 2.400.000 unidades internacionais, via intramuscular profunda, repetida após uma semana. Total: 4.800.000 unidades internacionais.
- *Sífilis tardia (latente e terciária)*: 2.400.000 unidades internacionais, via intramuscular profunda, a cada 7 dias, durante 3 semanas. Total: 7.200.000 unidades internacionais.
- *Outras infecções treponêmicas* (pinta; bejel; bouba ou framboesia): Dose de 1.200.000 unidades internacionais, via intramuscular, em dose única.
- *Faringites estreptocócicas*: 1.200.000 unidades internacionais, por via intramuscular, em dose única.
- *Profilaxia da febre reumática*: 1.200.000 unidades internacionais, por via intramuscular, a cada 4 semanas. Para pacientes de alto risco, a cada 3 semanas.

#### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes** <sup>3,6,7</sup>

- Administração somente por via intramuscular.



- Absorção lenta e gradual.
- Pico plasmático: 24 horas.
- Ligação com proteína plasmática: 60%.
- Meia vida de eliminação: 0,4 a 0,9 h em adultos com função renal normal.
- Excreção: renal.
- Neonatos, lactentes e insuficientes renais: excreção lenta.

### Efeitos adversos<sup>3</sup>

- Reações de hipersensibilidade incluindo urticária, febre, dor nas articulações, exantema, angioedema, anafilaxia, doença do soro (calafrios, febre, edema, artralgia e prostração), anemia hemolítica e nefrite intersticial.
- Dor local.
- Eosinofilia, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia.
- Reação de Jarisch-Herxheimer (quando usada para sífilis), anafilaxia, angéite de hipersensibilidade, vasculite alérgica, linfadenopatia.
- Enterocolite pseudomembranosa, necrose gastrointestinal, melena, náusea, vômitos.
- Parada cardiorrespiratória e morte (quando administrado por via intravenosa), hipotensão, palpitação, taquicardia, síncope, vasodilatação, sintoma vasovagal.
- Diaforese, reação no local da injeção, prurido, erupção cutânea e urticária.
- Nível AST / ALT elevado.
- Artrite, artropatia, mioglobinúria, periostite, rabdomiólise.
- Síndrome de Hoigne (medo de morte iminente), alucinações visuais e auditivas, ansiedade, astenia, acidente vascular cerebral, coma, confusão, tontura, euforia, dor de cabeça, neuropatia, lesão neurovascular, apreensão, sonolência, síndrome de mielopatia transversa, tremor, vasoespasmo.
- Visão embaçada, cegueira transitória. Hematúria, nefropatia, bexiga neurogênica, pro-

teinúria, insuficiência renal, níveis elevados de uréia e creatinina no soro.

- Disfunção erétil, priapismo.
- Apneia, dispneia, edema de laringe, hipóxia, embolia pulmonar, hipertensão pulmonar.
- Fadiga, febre, reações transfusionais devido à reação de proteínas séricas (reação de tipo doença do soro, incluindo sintomas de calafrios, febre, edema, artralgia e prostração).

### Interações medicamentosas<sup>3</sup>

- *Interações de moderadas a graves:*
  - Metotrexato: aumento da toxicidade pelo metotrexato. Em caso de uso concomitante, considerar redução da dose e monitoramento plasmático do metotrexato e seus efeitos adversos (leucopenia, trombocitopenia e ulcerações da pele).
  - Tetraciclina: redução da atividade antibacteriana da penicilina. Evitar o uso concomitante.
  - Varfarina: aumento do risco de hemorragia. Substituir a benzilpenicilina benzatina por outro antibiótico com perfil de baixo risco de hemorragia. Se for necessário o uso concomitante, monitorar o RNI do paciente, principalmente no início e no término do tratamento com a benzilpenicilina benzatina.

### Orientações aos pacientes<sup>8,6,3,9</sup>

- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses. A interrupção do tratamento pode causar resistência bacteriana.
- Contatar a unidade de saúde em caso de esquecimento de mais de uma dose.
- Orientar para associar método contraceptivo de barreira enquanto estiver em tratamento. A efetividade de contraceptivos orais pode ser diminuída pela presença de antibiótico.

- Orientar a interromper o tratamento em casos de reações alérgicas à penicilina, dor intensa e imediata no local da injeção, ou se os sintomas sugerirem dor intensa.
- Orientar a informar se estiver tomando outros medicamentos ou possuir outras doenças concomitantes, se está ou pretende engravidar e/ou amamentar, se já apresentou alergia a penicilina e a cefalosporina.
- Insuficiência renal grave (TFG menor que 10 mL/minuto): usar 20 a 50% da dose usual, no intervalo usual.
- Recém-nascido: avaliar a função renal. Usar com cautela.

### **Aspectos farmacêuticos** <sup>3,6</sup>

- Armazenar a temperaturas entre 15 °C e 30 °C. Após a reconstituição, manter sob refrigeração, entre 2 °C e 8 °C. Não congelar.
- Administrar por via intramuscular profunda, longe de artérias e nervos. Variar o local da injeção.
- Injetar de forma lenta e constante para evitar o entupimento da agulha.

### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Risco ao lactente não pode ser descartado. Distribuído no leite materno. recomenda-se avaliar o risco benefício e usar com cautela.
- Apêndice B – Fármacos e amamentação
- Risco ao lactente não pode ser descartado. Distribuído no leite materno. recomenda-se avaliar o risco benefício e usar com cautela.

### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Pode ser necessário reduzir a dose de Benzilpenicilina benzatina na insuficiência hepática.

### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Ajustar a dose com base na taxa de filtração glomerular (TFG):
- Insuficiência renal moderada (TFG menor que 10 a 50 mL/minuto): usar 75% da dose usual, no intervalo usual.

### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Avaliar a função renal. Quando necessário, reduzir a dose do antibiótico ou aumentar o intervalo entre as doses.

### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017 .pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/profissionais-de-saude/hiv/protocolos-clinicos-e-manuais.2015>.
- 3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/>. Ministério da Saúde; 2017.
- 5 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. HIV/Aids, hepatites e outras DST - Cadernos de Atenção Básica, n. 18. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abcad18.pdf>. 2006.

- 6 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 7 Klasco R. K. (Ed). Martindale. The Extra-Pharmacopoeia. Thomsom Micromedex. Disponível em: <http://www.portaldapesquisa.com.br/>. 2016.
- 8 National Institutes of Health (NIH). Medline Plus. Disponível em: <https://medlineplus.gov/>. 2016.
- 9 WebMD. Medscape. Disponível em: <http://reference.medscape.com/drugs>. 2016.

## 20. BENZILPENICILINA PROCAÍNA + BENZILPENICILINA POTÁSSICA

### Apresentação<sup>1</sup>

- Pó para suspensão injetável 300.000 unidades internacionais + 100.000 unidades internacionais.

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde<sup>2</sup>

- Sífilis congênita.

### Outras indicações<sup>3</sup>

- Antraz.
- Amigdalite estreptocócica.

### Contraindicações<sup>3,4,5</sup>

- História de hipersensibilidade a penicilinas ou a outros componentes do produto.
- Injeção intravenosa. Risco de reações isquêmicas, parada cardiorrespiratória e morte.

### Precauções<sup>3,5</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Hipersensibilidade às penicilinas a outros alergênicos (obter história prévia para prevenir novas reações);
  - História significativa de alergias e/ou asma;
  - Repetidas aplicações por via intramuscular: suspender o tratamento caso de dor intensa no local das aplicações;
  - Hipersensibilidade cruzada com cefalosporinas (menos de 10%): não utilizar cefalosporinas em pacientes com reações de hipersensibilidade imediata às penicilinas.

- Pode haver resultado falso-positivo para glicosúria, se usado teste baseado em oxirredução.
- O uso de penicilina por mais de 2 semanas tem sido associado a risco aumentado de neutropenia e da incidência de reações semelhantes à doença do soro.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).
- Insuficiência hepática (ver Apêndice C).
- Insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Uso em idosos (ver Apêndice E).

### Esquemas de administração<sup>3</sup>

#### Criança

- *Sífilis congênita*: menos de 1 mês: 50.000 unidades internacionais/kg, via intramuscular, uma vez ao dia, por 10 dias.
- *Antraz - profilaxia pós-exposição*: Inalatória: 25.000 unidades internacionais/kg, via intramuscular, a cada 12 horas. Máximo: 1.200.000 unidades internacionais.

#### Adulto

- *Antraz - profilaxia pós-exposição*: Inalatória: 1.200.000 unidades internacionais, via intramuscular, de 12 em 12 horas, 14 a 60 dias. Cutânea: 600.000 a 1.000.000 unidades internacionais, via intramuscular, uma vez ao dia.
- *Amigdalite estreptocócica*: 600.000 a 1.000.000 unidades internacionais/dia, via intramuscular, por no mínimo 10 dias.

### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes**<sup>3, 4, 5</sup>

- Administração somente por via intramuscular.
- Absorção lenta e gradual, contínua durante 24 horas.
- Pico de concentração: 2 horas (via intramuscular)
- Ligação à proteína plasmática: 30% a 60%.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (60% a 90%). Neonatos, lactentes e insuficientes renais: excreção lenta.
- Dialisável.

### **Efeitos adversos**<sup>3, 4, 5</sup>

- Reações de hipersensibilidade, incluindo urticária, anafilaxia, doença do soro (calafrios, febre, edema, artralgia e prostração), febre, angioedema, anemia hemolítica, nefrite intersticial, asma bronquial alérgica, laringoespasmos, hipotensão e vasculite alérgica; reação de Jarisch- Herxheimer (no tratamento de sífilis).
- Neutropenia, eosinofilia.
- Lesão em vasos sanguíneos.
- Penfagoide bolhoso, gangrena, exantema, necrose tecidual, urticária.
- Enterocolite pseudomembranosa.
- Astenia, confusão, lesão nos nervos no local da injeção, mielite por aplicação inadvertida, pseudotumor cerebral, apreensão.
- Agitação, ansiedade, medo iminente da morte, alucinações, transtorno psicótico.
- Reações adversas ao medicamento anestésico local (perturbações mentais incluindo ansiedade, confusão, agitação, depressão, fraqueza, convulsões, alucinações e medo iminente da morte).
- Doença do soro (calafrios, febre, edema, artralgia e prostração)
- Hiperpotassemia (função renal reduzida e altas doses benzilpenicilina potássica).

- Convulsão em pacientes com insuficiência renal, idoso, lactentes, pacientes com meningite, história de convulsão e em altas doses.
- Diarreia.

### **Interações medicamentosas**<sup>3</sup>

- *Associações contraindicadas:*
  - Tetraciclina: risco de redução da atividade bactericida da penicilina. Evitar o uso conjunto.
  - *Interações de moderadas a graves*
  - Metrotexato: pode ter sua toxicidade aumentada. Evitar o uso. Se a terapia concomitante for necessária, considerar a redução da dose do metrotexato e monitorar a sua concentração plasmática. Monitorar efeitos adversos do metrotexato, incluindo leucopenia, trombocitopenia e ulcerações da pele.
  - Varfarina: aumento do risco de sangramento. Quando a terapia conjunta for necessária, monitorar o nível de RNI, principalmente no início e no final do tratamento com penicilina.

### **Orientações aos pacientes**<sup>3, 5</sup>

- Alertar para administração correta: via intramuscular profunda, no quadrante superior da nádega.
- Alertar para não utilizar por via intravenosa.
- Informar para evitar aplicação de múltiplas doses no mesmo local.
- Orientar para o uso do antibiótico durante o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses. A interrupção precoce do tratamento pode causar resistência bacteriana.
- Alertar para a possível diminuição da efetividade de contraceptivos orais na presença do antibiótico. Orientar que, enquanto estiver em tratamento, associar método contraceptivo de barreira.
- Orientar para interrupção do tratamento em casos de reações alérgicas à penicilina.



### Apêndice A - Fármacos e gestação

- Risco ao lactente não pode ser descartado. Distribuído no leite materno. Recomenda-se avaliar o risco benefício e usar com cautela.

### Apêndice B - Fármacos e amamentação

- Risco ao lactente não pode ser descartado. Distribuído no leite materno. Recomenda-se avaliar o risco benefício e usar com cautela.

### Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática

- Em caso de insuficiência renal concomitante a insuficiência hepática, ajustes de dose podem ser necessários.

### Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal

- Ajustar a dose conforme a taxa de filtração glomerular (TFG):
  - Insuficiência renal moderada (TFG entre 50 e 10 mL/minuto): usar 75% da dose usual, no intervalo usual.
  - Insuficiência renal grave (TFG inferior a 10 mL/minuto): usar 20% a 50% da dose usual, no intervalo usual.
- Hemodiálise: benzilpenicilina é removida por hemodiálise e requer suplementação de 50% da dose durante ou após o procedimento. Neurotoxicidade: em altas doses pode causar convulsão.

### Apêndice E - Fármacos e idosos

- Reduzir a dose ou aumentar o intervalo entre as doses de acordo com a capacidade renal do idoso.

### Referências

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/profissionais-de-saude/hiv/protocolos-clinicos-e-manuais.2015>.
- 3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 Klasco R. K. (Ed). Martindale. The Extra-Pharmacopoeia. Thomsom Micromedex. Disponível em: <http://www.portaldapesquisa.com.br/>. 2016.
- 5 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 21. BETAMETASONA, ACETATO + BETAMETASONA, FOSFATO DISSÓDICO

### Apresentação<sup>1</sup>

- Suspensão injetável 3 mg/mL + 3 mg/mL.

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde<sup>2,3</sup>

- Lúpus neonatal.
- Pré-eclâmpsia grave.

- Trabalho de parto prematuro.

### Outras indicações<sup>4</sup>

- Supressão de doenças inflamatórias e alérgicas.

### Contraindicações<sup>5,3,6</sup>

- Hipersensibilidade conhecida à betametaso-

na, outros corticoides ou a algum componente da formulação.

- Administração por via intravenosa ou subcutânea.
- Evidências clínicas de infecção na gestante e/ou parto iminente.
- Indivíduos com distúrbios hemorrágicos ou em terapia anticoagulante concomitante.
- Infecções fúngicas sistêmicas.
- Imunização com vírus vivo ou vírus atenuado em pacientes que recebem doses imunossupressoras do glicocorticoide.

### Precauções <sup>4,6</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
- Anastomoses intestinais recentes, colite ulcerativa, diverticulite ou úlcera péptica ativa ou latente;
- Anormalidades oculares com o uso prolongado (por exemplo, catarata subcapsular e nuclear, exoftalmia, aumento da pressão intraocular);
- Diabetes mellitus, incluindo histórico familiar;
- Distúrbios eletrolíticos;
- Distúrbios endócrinos com o uso prolongado, incluindo glicosúria, hipercorticismismo (estado cushingóide), hiperglicemia, hipotireoidismo.
- Irregularidades menstruais e alterações na motilidade e número de espermatozoides em homens;
- Distúrbios tromboembólicos
- Epilepsia;
- Glaucoma, incluindo histórico familiar;
- Herpes, sarampo, catapora;
- Hipertensão arterial sistêmica, infarto do miocárdio recente e/ou insuficiência cardíaca congestiva;
- Histórico de tuberculose, suspeita de amebíase e/ou infecção conhecida ou suspeita por *Strongyloides* spp.;

- Infecções sistêmicas não tratadas;
- Manifestações do catabolismo proteico (por exemplo, perda de massa muscular, fraqueza muscular, cicatrização retardada e desdobramentos relacionados à atrofia da matriz proteica do osso como fraturas por compressão vertebral e necrose asséptica da cabeça do fêmur ou úmero);
- Osteoporose – principalmente, em mulheres pós-menopáusicas e idosos e/ou histórico de miopatia associada ao uso de esteroides;
- Miastenia gravis;
- Transtornos afetivos graves e/ou instabilidade emocional, incluindo histórico familiar ou psicose induzida por esteroides.
- Crianças: risco aumentado de desenvolver toxicidade sistêmica. Acompanhar o crescimento e o desenvolvimento de pacientes pediátricos que recebem corticoterapia prolongada.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C. (ver apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).
- Insuficiência hepática (ver apêndice C).
- Idosos (ver apêndice E).

### Esquemas de administração <sup>2,4,6</sup>

#### Crianças

- *Lupus neonatal*: 4 mg/dia, por via intramuscular, durante 6 semanas.

#### Adultos

- *Supressão de doenças inflamatórias e alérgicas*: 4 mg a 20 mg, por via intramuscular, podendo ser repetida até 4 vezes em 24 horas.
- *Pré-eclâmpsia grave e trabalho de parto prematuro*: 12 mg, a cada 24 horas, por via intramuscular, dividida em 2 administrações.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>5,6</sup>

- Pico de concentração é alcançado em 1 hora.

- A resposta terapêutica tem início entre 1 e 3 horas.
- A duração da ação é de aproximadamente 7 dias.
- Extensivamente metabolizado no fígado, em compostos inativos.
- Eliminado pelos rins. Pode ser excretado na bile em quantidades mínimas.
- Meia-vida de eliminação: 5,6 horas. Em mulheres grávidas, de 7 a 9 horas.

### Efeitos adversos <sup>6</sup>

- Atrofia do tecido mole, hipopigmentação, hiperpigmentação, eritema, acne, alopecia, dermatite de contato, ressecamento da pele, equimose, foliculite, infecção cutânea, onicomicose, prurido.
- Hipertensão.
- Síndrome de Cushing, glicosúria, retardo com crescimento em crianças, hiperglicemia, hipocortisolismo, hipercolesterolemia.
- Úlcera gastrointestinal, candidíase orofaríngea.
- Hipersensibilidade.
- Necrose asséptica, miopatia, osteoporose.
- Acidente cerebrovascular, parestesia, aumento da pressão intracraniana, tontura.
- Catarata, conjuntivite, glaucoma.
- Psicose, delirium.

### Interações medicamentosas <sup>5</sup>

- *Associações contraindicadas:*
  - A vacina rotavírus humano tem o uso concomitante com acetato de betametasona + fosfato dissódico de betametasona contraindicado devido ao aumento do risco de infecção pelo vírus atenuado.
- *Interações de moderadas a graves*
  - Ácido acetilsalicílico: risco aumentado de úlcera péptica e concentrações séricas subterapêuticas de ácido acetilsalicílico. Monitorar

paciente para efeitos gastrointestinais intensos (hemorragia, ulceração) e para redução da eficácia do ácido acetilsalicílico.

- Besilato de atracúrio: risco de redução na eficácia atracúrio, fraqueza muscular prolongada e miopatia. Monitorar a eficácia do besilato de atracúrio e ajustar a dose, conforme necessário, especialmente em pacientes que recebem altas doses de corticoides.
- Fenitoína, fenobarbital, primidona, rifampicina: risco de redução da efetividade da betametasona. Monitorar a eficácia terapêutica do corticoide. Aumento de dose do esteroide pode ser necessário (2 vezes ou mais quando associado a fenitoína). Se a rifampicina for descontinuada, uma redução de dose pode ser necessária.
- Fluoroquinolonas (exemplos: norfloxacino e ofloxacino): risco aumentado de tendinite e ruptura do tendão. Descontinuar o uso associado em caso de inflamação ou dor no tendão.

### Orientações aos pacientes <sup>5,6</sup>

- Instruir os pacientes a notificar ao profissional a ocorrência de qualquer infecção, sinais/sintomas de infecção (por exemplo, febre, dor de garganta, dor ao urinar, dores musculares), lesões que se desenvolvam durante a terapia ou dentro de 12 meses após a sua interrupção.
- Advertir sobre o potencial do medicamento causar condição atrófica da pele, depressão, dificuldade de cicatrização, euforia e Síndrome de Cushing (arredondamento da face, fadiga, fraqueza muscular, ganho de peso, pele frágil e/ou fina).
- Orientar o paciente a evitar vacinas sem consulta prévia.
- Alertar para evitar contato com pessoas acometidas de certas infecções (por exemplo: varicela, sarampo).

- Instruir os pacientes a relatar a ocorrência de alterações visuais e que pode ser necessária a realização de exames oftalmológicos durante a terapia prolongada.
- Alertar o paciente que a interrupção súbita da droga após terapia prolongada pode levar a insuficiência adrenal aguda e se não tratada, até mesmo a morte.
- Orientar os pacientes diabéticos a relatar sinais e/ou sintomas de hiperglicemia. Pode ser necessário maior acompanhamento da glicemia.
- Quando uma cirurgia for necessária, informar o profissional médico, anestesista ou dentista a existência de terapia recente com glicocorticoide (atual ou dentro de 12 meses anteriores à cirurgia).
- Informar ao profissional médico sobre a intenção ou confirmação de gravidez e aleitamento materno.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: C
- Atravessa facilmente a placenta. Observar sinais de hipoadrenalismo em recém-nascidos de mães que receberam terapia prolongada.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Distribuído no leite materno. Pode suprimir o crescimento, interferir com a produção de glicocorticóides endógenos ou causar outros efeitos adversos nos lactentes.

#### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- A concentração plasmática do fármaco pode ser aumentada. Em pacientes com cirrose, verifica-se resposta exagerada ao glicocorticoide. Usar com cautela.

#### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Manifestações do catabolismo proteico - tais como perda de massa muscular, dor muscular, fraqueza muscular, cicatrização retardada e desdobramentos relacionados à atrofia da matriz proteica do osso como osteoporose, fraturas por compressão vertebral, fratura em ossos longos e necrose asséptica da cabeça do fêmur ou úmero - são especialmente graves em pacientes idosos.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em/: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 100, de 7 de fevereiro de 2013 (retificada em 22 de março de 2013). Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do lúpus eritematoso sistêmico. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/LupusEritematoso\\_Sistemico.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/LupusEritematoso_Sistemico.pdf). 2013.
- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Gestação de alto risco: manual técnico. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_tecnico\\_gestacao\\_alto\\_risco.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tecnico_gestacao_alto_risco.pdf). 2012.
- 4 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 5 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System.



## 22. BIPERIDENO, CLORIDRATO

### Apresentação <sup>1</sup>

- comprimido 2 mg.

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde <sup>2,3</sup>

- Doença de Parkinson.

### Outras indicações <sup>3,4</sup>

- Distúrbios motores decorrentes do uso de neurolépticos.

### Contraindicações <sup>3,4</sup>

- Hipersensibilidade ao fármaco ou a qualquer componente da fórmula.
- Glaucoma de ângulo fechado.
- Obstrução gastrointestinal, megacólon.

### Precauções <sup>3,4</sup>

- Usar com cuidado em casos de:
  - Prostatismo;
  - Arritmia cardíaca e problemas cardiovasculares;
  - Epilepsia;
  - Glaucoma;
  - Administração concomitante com outros fármacos com ações anticolinérgicas (por exemplo, meperidina, fenotiazinas, antidepressivos tricíclicos, sais de quinidina, antihistamínicos);
- Retirada (deve ser gradual para reduzir risco de efeito rebote e piora do parkinsonismo).
- Categoria de risco na gestação (FDA): C (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).

### Esquemas de administração <sup>3,4</sup>

#### Adultos

- *Doença de Parkinson*: Iniciar com 1 mg, duas vezes ao dia, por via oral. Manutenção: entre 2 e 8 mg, por via oral, por dia.

Nota: Não deve ser interrompido abruptamente devido ao risco de efeito rebote e piora do parkinsonismo.

- *Distúrbios motores decorrentes do uso de neurolépticos*: 2 a 5 mg, por via intramuscular ou injeção intravenosa lenta, a cada 30 minutos, até o máximo de 4 doses em um intervalo de 24 horas. 2 mg, por via oral, 3 vezes por dia. Dose máxima: 16 mg/dia.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>3</sup>

- Biodisponibilidade oral de 29 a 33%.
- Pico de concentração por via oral é alcançado 1,5 horas.
- Pico de resposta por via oral é alcançado em 2,5 horas para reação extrapiramidal.
- Volume de distribuição: 24 L/kg.
- Meia-vida de eliminação: 18,4 a 24,3 horas.

### Efeitos adversos <sup>3</sup>

- Hipotermia, aumento dos níveis de cortisol e prolactina.
- Efeitos anticolinérgicos, coréia.
- Visão turva.
- Retenção urinária.
- Constipação, xerostomia.
- Alterações comportamentais, agitação, delírio, desorientação, euforia, alucinações, distúrbios do sono.

### Interações medicamentosas <sup>3</sup>

- *Interações de moderadas a graves*:
  - Oximorfina: aumento do risco de íleo paralítico ou adinâmico, de depressão respiratória e do SNC. Monitorar a função respiratória e a ocorrência de depressão do SNC. Pode ser justificada a redução da dose de um ou ambos os fármacos.

- Noz de Betel: Uso concomitante pode resultar em redução dos efeitos anticolinérgicos do biperideno.

#### **Orientações aos pacientes** <sup>3,4</sup>

- Orientar o paciente a não ingerir bebidas alcoólicas durante o tratamento, devido ao risco de potencializar os efeitos no SNC.
- Alertar que pode afetar a capacidade de realizar atividades que exigem atenção e coordenação motora, como operar máquinas e dirigir.
- Alertar para evitar a realização de atividades que aumentam a temperatura corporal, como exercício físico intenso e exposição a calor extremo, pelo risco de desidratação.
- Orientar o paciente a tomar o medicamento juntamente com alimentos a fim de diminuir irritação gástrica.
- Alertar para não suspender abruptamente o tratamento.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: C
- Não se sabe se o fármaco atravessa a placenta. Estudos em animais não revelaram efeitos adversos sobre o feto (teratogênico ou embriocida ou outro) e não existem estudos controlados em mulheres. Usar na gravidez somente se os benefícios potenciais para a mãe justificarem os riscos para o feto.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Não se sabe se este medicamento é excretado no leite materno. Risco ao lactente não pode ser descartado. Devido à falta de informação de segurança, recomenda-se avaliar o risco benefício e usar com cautela. Como o biperideno é um anticolinérgico espera-se que ocorra inibição na produção de leite. Se usado durante a amamentação, monitorar consumo adequado de leite materno pelo lactente.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2017. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria conjunta SAS/MS no 10, de 31 de outubro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Parkinson. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/PCDT\\_Doenc%C3%A7a\\_de\\_Parkinson\\_31\\_10\\_2017.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/PCDT_Doenc%C3%A7a_de_Parkinson_31_10_2017.pdf). 2017.
- 3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## **23. BUDESONIDA**

#### **Apresentações** <sup>1</sup>

- Suspensão para inalação nasal 32 microgramas, 50 microgramas e 64 microgramas.

#### **Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde** <sup>2,3</sup>

- Asma.
- Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

#### **Outras indicações** <sup>4,5</sup>

- Rinite.

#### **Contraindicações** <sup>4,5</sup>

- Hipersensibilidade à budesonida ou a qualquer componente da fórmula.
- Evitar injeções contendo álcool benzílico em recém-nascidos.

- Evitar vacinas de vírus vivos.
- Infecção sistêmica (a menos que seja terapia específica).
- Tratamento primário do estado asmático ou outros episódios agudos de asma exigindo intervenção intensiva com inalação oral.
- Hipersensibilidade grave à proteína do leite.

### **Precauções** <sup>2, 6, 5, 3</sup>

- Usar com cautela em:
  - Pacientes hipertensos. Monitorar.
  - Pacientes suscetíveis a efeitos de hipercortisolismo e supressão de suprarenal com doses acima das recomendadas. Aconselha-se monitorização especialmente em pacientes submetidos à trauma, cirurgia, infecção ou estresse.
  - Crianças – pode ocorrer redução na velocidade do crescimento. Utilizar a menor dose eficaz de produtos de inalação oral e nasal e monitorar.
  - Pacientes com úlcera péptica, osteoporose, diabetes mellitus ou história familiar de diabetes. Monitorar.
  - Fumantes, pacientes em imobilização prolongada, história familiar de osteoporose, uso crônico de medicamentos que reduzem massa óssea, idosos, mulheres pós-menopáusicas, desnutridos. Risco de redução da densidade óssea. Recomenda-se monitorar.
  - Casos de alteração da visão ou história de glaucoma, aumento na pressão intraocular ou catarata. Risco de produzir catarata e glaucoma.
  - Pacientes com infecção clínica ou assintomática por *Mycobacterium tuberculosis*; infecções fúngicas, bacterianas ou infecções virais sistêmicas não tratadas.
- Suspender lentamente a corticoterapia sistêmica: possíveis sintomas de abstinência de corticoides (dor nas articulações, dor muscular, cansaço, depressão), insuficiência adrenal

aguda, ou grave exacerbação sintomática da asma ou outras condições clínicas se a corticoterapia sistêmica prolongada for substituída por terapia corticoide tópica; recomenda-se monitorização cuidadosa.

- Especial cuidado em pacientes com asma associada ou outras condições que possam ser agravadas pela rápida redução na dosagem de corticoides sistêmicos.
- Pacientes imunossuprimidos: aumento da susceptibilidade a infecções. Certas infecções (varicela, sarampo) podem ser graves ou até mesmo fatais nestes doentes, particularmente em crianças.
- Utilização não recomendada em pacientes com úlceras de septo nasal recente, cirurgia nasal ou trauma nasal antes de cicatrização.
- O uso crônico de doses superiores ao equivalente a 1.000-1.500 microgramas/dia de budesonida pode estar associado a aumento do risco para osteoporose e fraturas.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver Apêndice A)
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).
- Insuficiência hepática (ver Apêndice C).
- Insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Idosos (ver Apêndice E).

### **Esquemas de administração** <sup>2, 6, 5, 4, 3</sup>

#### **Crianças**

- *Asma*: Aerossol bucal, cápsula para inalação e pó para inalação  
Menores de 12 anos: 200 a 600 mg/dia, divididos em duas doses ao dia. 12 anos ou mais: dose igual à do adulto.
- *Rinite*: Suspensão para inalação nasal 6-11 anos de idade: inicialmente, 32 microgramas em cada narina, uma vez por dia (64 microgramas total). Pode ser aumentada para 64 microgramas, em cada narina, uma vez por dia. Dose máxima total: 128 microgramas.

12 anos de idade ou mais: mesma dose que adultos.

### Adultos

- *Asma*: Aerossol bucal, cápsula para inalação e pó para inalação - 800 a 1200 microgramas por dia. Recomendam-se os limites de doses diárias:  
Mínima: 200 a 400 microgramas.  
Média: maior que 400 até 800 microgramas.  
Máxima: maior que 800 até 1.600 microgramas.
- *Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)*: Aerossol bucal, cápsula para inalação e pó para inalação - 800 a 1500 microgramas por dia.
- *Rinite*: Suspensão para inalação nasal. Inicialmente, 32 microgramas em cada narina, uma vez por dia (64 microgramas total). Pode ser aumentada para 128 microgramas, em cada narina, uma vez por dia. Dose máxima total: 256 microgramas.  
Orientação geral: para eficácia terapêutica, utilizar intervalos regulares.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>5</sup>

- T máx: aerossol nasal 0,6 hora (0,3 a 2 h); aerossol bucal: 10 minutos; pó inalante: 20 minutos.
- Biodisponibilidade, aerossol bucal: 39%; pó inalante: 6%; aerossol nasal 21%.
- Ligação a proteínas: 85% a 90%.
- Metabolismo hepático: extenso.
- Excreção: fecal 15,1% a 29,6% como metabólitos; renal cerca de 60%; 0% inalterada.
- Depuração total: adultos: 0,9-1,8 L/minuto; pediatria: 0,5 a 0,81 L/minuto.
- Meia vida de eliminação: 2 a 3,6 horas; 1,5 a 2,3 horas (pediatria).

### Efeitos adversos <sup>5</sup>

- Anafilaxia, reação de hipersensibilidade.

- Angioedema.
- Candidíase na boca e faringe (inalação oral) e nariz e faringe (administração nasal).
- Catarata, glaucoma.
- Cefaleia (por inalação, maior do que 3%).
- Epistaxe (inalação, de 2% a 4%; intranasal, 8%), irritação nasal (intranasal, menos de 1%).
- Infecção do trato respiratório (inalação, 3% a 38%), sinusite (inalação, 3% ou superior).
- Fratura óssea (por inalação, de 1% a 3%), osteoporose.
- Gastrointestinal: diarreia (inalação, de 2% a 4%), náusea (1,8%).
- Pneumonia.
- Síncope (por inalação, de 1% a 3%).
- Síndrome de Cushing (raro por inalação), hipocortisolismo secundário (raro por inalação).

### Interações medicamentosas <sup>4,5</sup>

- *Interações de moderadas a graves*:
  - Cetoconazol: aumento da concentração plasmática de budesonida. Este aumento pode ser reduzido pela administração de budesonida e cetoconazol separados por 12 horas.
  - Eritromicina: aumento da concentração plasmática de budesonida.
  - Fluoroquinolonas: pode resultar em um risco aumentado de tendinite e ruptura de tendão. Interromper se ocorrer dor ou inflamação em um tendão (mais comum com uso sistêmico).
  - Suco de toranja (grapefruit): aumento de duas vezes na concentração sistêmica da budesonida. Evitar o sumo de toranja enquanto estiver utilizando budesonida oral ou substituir por suco de laranja.

### Orientações aos pacientes <sup>2,5,4,3</sup>

- Corticoides inalatórios por aerossol devem ser administrados através de aerocâmaras artesanais ou industriais.



- Avisar ao paciente que este medicamento, na forma de inalação, não deve ser usado em ataques agudos de asma. Um beta-agonista de curta duração deve estar disponível.
- Instruir o paciente para interromper a inalação do pó, se ocorrer broncoespasmo. Um beta-agonista de curta duração deve estar disponível.
- Instruir paciente para evitar a exposição a varicela ou sarampo durante a terapia. Se ocorrer a exposição, o paciente deve notificar imediatamente o médico.
- Aconselhar o paciente a relatar imediatamente sintomas de herpes simples ocular ou tuberculose ativa, infecções fúngicas, bacterianas, virais ou parasitárias.
- Informar que o aerossol nasal pode levar a efeitos como irritação nasal e perfuração de septo, além de rinite, faringite, tosse, otite média, prejuízo na cicatrização de feridas, vômitos, diarreia, dor abdominal, epistaxe, e erupção cutânea.
- Orientar o paciente a relatar alterações de visão ou sinais de candidíase nasal ou orofaríngea.
- Instruir o paciente a relatar sintomas de hipercorticismismo ou supressão adrenal.
- Orientar cuidadores de pacientes pediátricos para monitorar a velocidade de crescimento reduzida.
- Instruir o paciente em uso de inalador bucal para enxaguar a boca com água após cada utilização para prevenir infecções fúngicas orais.
- Informar sobre técnicas de preparação e administração e a forma adequada de armazenamento.
- Orientar para agitar cuidadosamente o recipiente antes de cada utilização.
- Orientar a evitar a pulverização do medicamento nos olhos.
- Orientar os pacientes que descartem os recipientes de spray nasal de budesonida após 120

utilizações. Orientar sobre a importância do uso regular para obter eficácia terapêutica e da não utilização de dose superior à prescrita.

- Informar que o medicamento normalmente irá fornecer alívio sintomático dentro de 2 dias, mas que são necessários cerca de 2 semanas de tratamento contínuo para efeitos ideais.
- Orientar os pacientes a informar ao médico se os sintomas piorarem ou não melhorarem dentro de 2 semanas.
- Alertar os pacientes a informarem o médico casos de epistaxe recorrente ou se ocorrer desconforto no septo nasal.
- Orientar os pacientes sobre a importância de informar ao médico o uso concomitante ou previsto de outros fármacos, incluindo medicamentos isentos de prescrição
- Orientar as mulheres a informar aos médicos se estão grávidas ou planejam engravidar ou amamentar.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: B
- Monitorar cuidadosamente. O uso durante a gravidez pode resultar em hipoadrenalismo em crianças.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Distribuída no leite materno. Uso não recomendado. Recomenda-se avaliar o risco benefício e descontinuar o tratamento ou a amamentação, após considerar a importância do medicamento para a lactante.

#### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Possível redução da depuração e aumento da disponibilidade sistêmica. Monitorar ocorrência de sinais e sintomas de hipercorticismismo (síndrome de Cushing) em pacientes com

doença de Crohn e insuficiência hepática moderada a grave.

#### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Usar com cautela.

#### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Iniciar com as menores doses efetivas. Não há diferenças significativas na segurança e eficácia do uso em idosos em relação aos pacientes mais jovens. No entanto, há um possível aumento de sensibilidade ao fármaco. A frequência de epistaxe pode estar aumentada com a idade.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017 .pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 609, de 06 de junho de 2013 (Retificada em 14 de junho de 2013 e 10 de junho de 2014). Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/junho/13/Portaria-609-de-2013.pdf>. 2013.
- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 1.317 de 25 de novembro de 2013 (Alterada pela Portaria SAS/MS no 603 de 21 de julho de 2014). Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/22/PT-SAS-N---1317-alterado-pela-603-de-21-de-julho-de-2014.pdf>. 2013.
- 4 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 5 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 6 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## **24. CAPTOPRIL**

#### **Apresentação <sup>1</sup>**

- Comprimido 25 mg.

#### **Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde <sup>2,3</sup>**

- Hipertensão arterial sistêmica, incluindo urgências hipertensivas.
- Nefropatia diabética.
- Disfunção ventricular esquerda após infarto agudo do miocárdio.
- Insuficiência cardíaca congestiva.

#### **Contraindicações <sup>4</sup>**

- Hipersensibilidade conhecida, incluindo reação de angioedema, ao captopril ou a outro inibidor da ECA.

#### **Precauções <sup>5,6</sup>**

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Situações com risco aumentado de hipotensão após a primeira dose de captopril,
  - principalmente em pacientes com sal e/ou volume depletados;

- Histórico de angioedema hereditário ou idiopático;
- Hiperpotassemia;
- Uso concomitante de diuréticos,
- Pacientes submetidos à aférese de baixa densidade com absorção de sulfato de dextrano;
- Pacientes submetidos à hemodiálise;
- Pacientes afrodescendentes (podem responder menos ao efeito dos inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina);
- Aldosteronismo primário;
- Cirurgia/anestesia;
- Cardiomiopatia hipertrófica;
- Doença vascular periférica ou aterosclerose generalizada (risco de doença renovascular clinicamente silenciosa);
- Doenças vasculares do colágeno;
- Estenose aórtica grave ou sintomática
- Crianças: segurança e eficácia não estabelecidas.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).
- Insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Idosos (ver apêndice E).

#### **Esquemas de administração <sup>4,6</sup>**

##### **Crianças**

- *Hipertensão arterial sistêmica*: 1 ano ou mais: iniciar com 0,3 mg a 0,5 mg/kg, por via oral, de 8 em 8 horas. Ajustar cautelosamente, se necessário. Dose máxima: 6 mg/kg/dia.

##### **Adultos**

- *Urgência hipertensiva*: 12,5 mg a 25 mg, por via oral, 1 ou 2 vezes, se necessário, em intervalos de 30 a 60 minutos.
- *Hipertensão arterial sistêmica*: Iniciar com 25 mg, por via oral, 2 ou 3 vezes ao dia. Pode ser aumentado para 50 mg, por via oral, 2 ou 3 vezes ao dia, após 1 ou 2 semanas. Dose de manutenção: 25 mg a 150 mg, 2 ou 3 vezes ao

dia. Ajustar, se necessário, até o máximo de 450 mg por dia.

- *Nefropatia diabética*: 25 mg, por via oral, 3 vezes ao dia.
- *Disfunção ventricular esquerda após infarto agudo do miocárdio*: Iniciar com 6,25 mg nas primeiras 24 horas pós infarto, por via oral. Seguido de 12,5 mg após 2 horas e depois, 25 mg após 10 a 12 horas. Se tolerado, aumentar para 50 mg, por via oral, de 12 em 12 horas.
- *Insuficiência cardíaca congestiva*: Iniciar com 6,25 mg ou 12,5 mg, por via oral, de 8 em 8 horas. Ajustar gradualmente, para 50 mg a 100 mg, por via oral, 3 vezes ao dia. Se houver necessidade de novos aumentos, fazê-los com o intervalo de, no mínimo, duas semanas, até um máximo de 450 mg/dia.

#### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>4,6</sup>**

- Absorção oral rápida após a administração em jejum. Alimentos diminuem a absorção de captopril em cerca de 30% a 54%.
- Biodisponibilidade: 70% a 75%.
- Pico de concentração: entre 30 minutos e 1,5 horas.
- A duração da ação é de 6 horas.
- A resposta terapêutica tem início entre 15 a 30 minutos.
- Ligação às proteínas plasmáticas: 25% a 30%.
- Volume aparente de distribuição: 0,7 L/kg.
- Metabolizado no fígado (50%).
- Eliminado pelos rins (95%).
- Meia-vida de eliminação: 1,9 horas.

#### **Efeitos adversos <sup>4</sup>**

- Hiperpotassemia (11%), hiponatremia, febre, ginecomastia.
- Exantema (4% a 7%), prurido (2%), alopecia, dermatite de contato, líquen plano, Síndrome

de Stevens-Johnson, dermatose linear, pêfi-go, necrólise epidérmica tóxica.

- Palpitações e taquicardia (1%), rubor (0,2% a 0,5%), angina pectoris
- Diarreia e náusea (0,5% a 2%), disgeusia, esofagite, úlcera gástrica, angioedema intestinal.
- Tosse (0,5% a 2%), broncoespasmo.
- Síndrome de Raynaud (0,2% a 0,3%), dor no peito, hipotensão ortostática, pericardite.
- Angioedema (0,1%)
- Agranulocitose e neutropenia, (0,1% a 0,2%), anemia, anemia aplástica, anemia hemolítica, distúrbio da coagulação, eosinofilia induzida por medicamento.
- Hepatotxicidade.
- Reação anafilactóide.
- Artralgia, mialgia.
- Convulsões.
- Nefrotoxicidade, proteinúria.
- Disfunção erétil.

#### **Interações medicamentosas<sup>4</sup>**

- *Associação contraindicada:*
  - Hemifumarato de alisquireno tem seu uso concomitante ao captopril contraindicado devido ao risco de hiperpotassemia, hipotensão e insuficiência renal. Evitar associação em pacientes com insuficiência renal.
- *Interações de moderadas a graves:*
  - Losartana potássica e outros bloqueadores do receptor de angiotensina II (exemplos: candesartana, valsartana): podem aumentar efeito ou toxicidade do captopril. Evitar o uso concomitante, no entanto, se a coadministração for necessária, monitorar intimamente a pressão arterial, função renal e eletrólitos.
  - Alteplase, everolimo, sirolimo: uso concomitante pode aumentar o risco de angioedema. Considerar a substituição por um bloqueador do receptor de angiotensina no uso concomitante ao sirolimo ou everolimo. Durante e

após várias horas do término da infusão de alteplase, monitorar o paciente. Instituir terapia específica caso ocorra angioedema e considerar a suspensão da alteplase.

- Alfainterferona 2a, azatioprina, mercaptopu-rina: aumento do risco de alterações hemato-lógicas. Administrar com cautela e monitorar o paciente para mielossupressão (anemia, leu-copenia, trombocitopenia).
- Digoxina: pode aumentar o risco de intoxica-ção digitalica. Monitorar os níveis séricos de digoxina antes e durante a terapia concomi-tante e reduzir a dose de digoxina em cerca de 30% a 50% antes de iniciar a terapia.
- Diuréticos poupadores de potássio e suple-mentos de potássio: pode resultar em hiper-potassemia transitória ou persistente, poden-do chegar a arritmias graves. Monitorar os níveis de potássio sérico caso haja elevações persistentes durante uso combinado, especial-mente em pacientes com disfunção renal, dia-béticos ou idosos.
- Alopurinol: risco aumentado de reações de hipersensibilidade. Monitorar sinais e sinto-mas específicos.
- Ácido acetilsalicílico ou outros anti-inflama-tórios não esteroidais: o uso concomitante pode resultar em redução da efetividade do captopril. O uso concomitante deve ser feito sob monitoramento da eficácia anti-hiperten-siva e da avaliação da função renal (AINES)
  - especialmente em pacientes idosos, hipovo-lêmicos ou com disfunção renal pré-existente.
- Cloridrato de clorpromazina: o uso concomi-tante pode aumentar o risco de hipotensão or-tostática ou pronunciada. Monitorar o paciente para hipotensão ao iniciar ou mudar a posolo-gia do captopril. Instruir o paciente a levantar lentamente da posição sentada/deitada.
- Diuréticos de alça e diuréticos tiazídicos: risco de hipotensão ortostática na primeira dose. Se



possível, interromper o diurético de alça entre 2 e 3 dias antes de iniciar a monoterapia com captopril. Se não houver eficácia, reintroduzir o diurético. Monitorar o paciente regularmente para hipotensão, volemia e peso corporal por até duas semanas após o ajuste de dose.

- Cloridrato de bupivacaína: risco de hipotensão e bradicardia. Monitorar o paciente para instabilidade hemodinâmica quando submetido à anestesia por cloridrato de bupivacaína.

#### **Orientações aos pacientes** <sup>5, 6, 4</sup>

- Orientar os pacientes a administrar captopril uma hora antes ou duas horas depois das refeições, de modo a maximizar a absorção.
- Orientar para tomar a primeira dose preferencialmente ao deitar.
- Alertar os pacientes para evitar algumas atividades, como dirigir veículos ou operar máquinas, até que os efeitos no indivíduo sejam conhecidos.
- Instruir o paciente a informar ao profissional médico sinais e sintomas de hipotensão (tonturas ou desmaios), sinais de infecção (dor de garganta ou febre) e tosse persistente. Advertir sobre o potencial do medicamento causar ginecomastia, edema, distúrbios do paladar, prejuízo da função renal ou hepática.
- Aconselhar o paciente a manter uma hidratação adequada durante o tratamento para evitar a depleção de volume e hipotensão.
- Conscientizar o paciente sobre o risco da sua utilização durante a gravidez.

#### **Aspectos farmacêuticos** <sup>4</sup>

- Armazenar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), proteger da umidade e luz direta.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: D
- Pode causar morbidade e mortalidade fetal se

usado durante a gravidez. Se a gravidez for detectada durante o tratamento com captopril, descontinuar o uso do medicamento e utilizar tratamento alternativo.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Distribuído no leite materno em 1% da concentração do plasma materno. Devido à possibilidade de ocorrer efeitos adversos no lactente, descontinuar o medicamento ou a amamentação, após considerar a importância do medicamento para a lactante.

#### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Ajustar a dose com base na depuração de creatinina (DCE):
- DCE entre 35 e 75 mL/minuto, administrar a cada 12 ou 24 horas.
- DCE entre 20 a 34 mL/minuto, administrar a cada 24 ou 48 horas.
- DCE entre 8 a 19 mL/minuto, administrar a cada 48 ou 72 horas.
- Ajuste com base na taxa de filtração glomerular (TFG):
- TFG entre 10 a 50 mL/minuto/1,73 m<sup>2</sup>: 75% da dose habitual, ou administrar a dose habitual a cada 12 a 18 horas.
- TFG menor que 10 mL/minuto/1,73 m<sup>2</sup>: 50% da dose habitual, ou administrar a dose habitual a cada 24 horas.

#### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: A farmacocinética do captopril não é alterada significativamente pela idade. O ajuste de dose pode ser necessário apenas se houver significativa redução na depuração renal relacionada à idade nesta população.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.

- Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017 .pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Cadernos de Atenção Básica - Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus. Disponível em: [http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/caderno\\_36.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/caderno_36.pdf). 2013.
  - 3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: hipertensão arterial sistêmica. 1st ed. Disponível em: <http://dab.saude.gov.br/portaldab/biblioteca.php?conteudo=publicacoes/cab37>. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. p. 128.
  - 4 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
  - 5 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
  - 6 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 25. CARBAMAZEPINA

### Apresentações <sup>1,2</sup>

- Comprimidos 200 mg e 400 mg.
- Suspensão oral 20 mg/mL.

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde <sup>3,4,5</sup>

- Convulsões parciais/focais simples e complexas.
- Convulsões generalizadas tônico-clônicas.
- Dor neuropática crônica.
- Transtorno afetivo bipolar tipo I.

### Contraindicações <sup>6,7</sup>

- Antecedentes de mielossupressão.
- Porfirias agudas.
- Anomalias na condução atrioventricular.
- Uso de inibidores da monoamina oxidase, concomitante ou nos últimos 14 dias.
- Uso concomitante de nefazodona e outros inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídicos, incluindo etravirina ou rilpivirina.
- Hipersensibilidade à carbamazepina ou a antidepressivos tricíclicos.

### Precauções <sup>6,7,8</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Pacientes com história de interrupção do uso de carbamazepina;
  - Uso concomitante de lopinavir/ritonavir;
  - Hiponatremia, especialmente em idosos e usuários de diuréticos;
  - Alterações hematológicas (como eosinofilia e sintomas sistêmicos – DRESS);
  - Reações cutâneas (como síndrome de Stevens-Johnson);
  - Glaucoma e alterações visuais;
  - Antecedentes de desordens convulsivas mistas (incluindo crises de ausência atípica);
  - Antecedentes de distúrbio de condução cardíaca (bloqueio atrioventricular de segundo e terceiro grau);
  - Antecedentes de reações adversas a outros anticonvulsivantes;
  - Alterações de comportamento do paciente, especialmente surgimento de ideias suicidas, mudança de comportamento e piora da depressão;

- Ativação da psicose latente.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).
- Insuficiência hepática: (ver Apêndice C).
- Insuficiência renal: (ver Apêndice D).
- Idosos: (ver Apêndice E).

### Esquemas de administração <sup>3, 4, 5</sup>

#### Crianças

- *Convulsões parciais/focais simples e complexas; convulsões tônico-clônicas generalizadas:*
  - Menores de 6 anos: iniciar com 5 mg a 10 mg/kg/dia, por via oral, divididos a cada 8 ou 12 horas, podendo ser aumentada semanalmente em 5 mg a 10 mg/kg/dia, até a dose máxima de 35 mg/kg/dia.
  - 6 a 12 anos: iniciar com 100 mg/dia, por via oral, divididos a cada 8 ou 12 horas, podendo ser aumentada semanalmente em 100 mg/dia, até a dose máxima de 600 mg a 1.000 mg por dia.
  - Maiores de 12 anos: iniciar com 200 mg/dia, por via oral, podendo ser aumentada, semanalmente, em 200 mg/dia, divididos a cada 8 ou 12 horas, até a dose máxima de 1.800 mg/dia.
- *Dor neuropática crônica*
  - 6 a 12 anos: iniciar com 5 mg a 20 mg/kg/dia, por via oral, até a dose máxima de 35 mg/kg/dia.
  - Maiores de 12 anos: iniciar com 400 mg a 1.200 mg/dia, por via oral, até a dose máxima de 2.000 mg/dia.

#### Adultos

- *Convulsões parciais/focais simples e complexas e convulsões tônico-clônicas generalizadas:*
  - Iniciar com 200 mg/dia, por via oral, podendo ser aumentada, semanalmente, em 200 mg/dia, divididos a cada 8 ou 12 horas, até a dose máxima de 1.800 mg/dia.

- *Dor neuropática crônica:* Iniciar com 400 mg a 1.200 mg/dia, até a dose máxima de 2.000 mg/dia.
- *Transtorno afetivo bipolar tipo I:* Iniciar com 200 mg/dia, por via oral, podendo ser aumentada com incrementos de 200 mg a cada 2 dias, até 600 mg. Dose máxima: 1.000 mg/dia, com ajuste de dose de acordo com o nível sérico (nível sérico terapêutico: 8 microgramas a 12 microgramas/mL).

#### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>7</sup>

- Absorção oral 70% a 79%.
- Pico de concentração: entre 4 a 5 horas (comprimidos) e 1,5 horas (suspensão).
- Volume aparente de distribuição: 0,8 a 2 L/kg.
- Ligação às proteínas plasmáticas: 76%.
- Metabolizado no fígado (98%), via citocromo P450 CYP3A4. Carbamazepina induz seu próprio metabolismo.
- Metabólito ativo: carbamazepina-10,11-epóxido.
- Eliminado pelos rins (72% metabólitos; 3% fármaco inalterado) e pelas fezes (28%).
- Meia-vida de eliminação: 25 a 65 horas (fármaco inalterado), seguido de 12 a 17 horas após repetidas doses (3 a 5 semanas) devido à autoindução. Para o metabólito 10,11-epóxido: 6,1 horas.

#### Efeitos adversos <sup>7</sup>

- Tontura (44% no distúrbio bipolar; 9% nas convulsões), ataxia (15%), astenia (8%), distúrbio da fala (6%), tremores (3%), vertigo, distúrbios no pensamento e parestesia (2%), sonolência (32% no transtorno bipolar; 5% nas convulsões), porfiria aguda intermitente, meningite asséptica, síndrome da deficiência cerebelar, confusão, distonia, cefaleia, diminuição da cognição, movimentos involuntários, paralisia, neurite periférica.

- Náusea (29%), vômitos (18%), constipação (10%), xerostomia (8%), diarreia, pancreatite, estomatite.
- Hiponatremia (4% a 21,4%), porfiria aguda intermitente, redução dos níveis de hormônios tireoidianos, hiper-homocisteinemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético, deficiência de vitamina D, ganho de peso.
- Diplopia (17%), visão borrada (5% a 6%), nistagmo, aumento da pressão intraocular, retinopatia.
- Prurido (8%), exantema (7%), acne, alopecia, alterações na pigmentação da pele, foliculite pustular eosinofílica, eritema multiforme, eritroderma, hirsutismo, dermatite liquenoide, pênfigo, fotossensibilidade, pioderma, urticária, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.
- Hipertensão (3%), bloqueio atrioventricular, disritmia cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, agravamento da doença aterosclerótica coronariana, miocardite eosinofílica, hipotensão, síncope, vasculite.
- Reação de sensibilidade cruzada, reação ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicos, reação de hipersensibilidade, hipogamaglobulinemia, linfadenopatia.
- Contração muscular (2%), transtorno do tecido conjuntivo, mialgia, miastenia gravis, osteomalácia, osteoporose.
- Agranulocitose, anemia aplástica, depressão da medula óssea, eosinofilia, leucopenia, leucocitose, pancitopenia, trombocitopenia, tromboflebite.
- Hepatite, hepatotoxicidade, falência hepática, síndrome do desaparecimento do ducto biliar. Alucinações, mania, agitação psicomotora, transtornos psicóticos, ideias suicidas.
- Azotemia, retenção urinária, oligúria, nefrite

túbulo-intersticial.

- Pneumonia criptogênica, eosinofilia pulmonar, hipersensibilidade pulmonar.
- Angioedema, febre.

### **Interações medicamentosas <sup>7</sup>**

#### *Associações contraindicadas:*

- Nevirapina, efavirenz, telaprevir e delarvidina tem o uso concomitante a carbamazepina contraindicado devido ao risco de diminuição da concentração plasmática dos antirretrovirais, havendo perda da resposta e possível desenvolvimento de resistência.
  - Lopinavir, ritonavir tem o uso concomitante a carbamazepina contraindicado devido a redução da ação dos antirretrovirais e aumento nos níveis e toxicidade da carbamazepina.
  - Nefazodona tem o uso concomitante a carbamazepina contraindicado devido a redução das concentrações plasmáticas e da eficácia da nefazodona e de seu metabólito ativo e aumento do risco de toxicidade pela carbamazepina (ataxia, nistagmo, diplopia, cefaleia, vômitos, apneia, convulsões, coma).
  - Praziquantel tem o uso concomitante à carbamazepina contraindicado devido ao risco de redução das concentrações plasmáticas de praziquantel.
- #### *Interações de moderadas a graves:*
- Claritromicina, eritromicina: a administração concomitante pode levar à diminuição dos níveis plasmáticos destes antimicrobianos e aumento dos níveis de carbamazepina. Monitorar o uso e considerar ajuste de doses de ambos os fármacos, se necessário.
  - Dolutegravir: pode resultar na redução do efeito do dolutegravir. A dose de dolutegravir deve ser aumentada para 50 mg, duas vezes ao dia.
  - Felodipina, nifedipina, nimodipino: a administração concomitante à carbamazepina



- pode resultar na redução do efeito dos diidropiridínicos. O paciente deve ser monitorado e o ajuste de dose deve ser considerado. Considerar o uso de anti-hipertensivo alternativo.
- Fenitoína: pode resultar em diminuição dos níveis de fenitoína e/ou carbamazepina. Monitorar níveis séricos tanto da fenitoína como da carbamazepina após o início ou a interrupção de um ou de outro agente, com o adequado ajuste posológico. Verificar níveis séricos após ajustes de dose periodicamente.
  - Zolpidem: pode resultar em redução das concentrações plasmáticas de zolpidem. Monitorar e ajustar doses, se necessário.
  - Exemestano: pode resultar em redução das concentrações plasmáticas do exemestano. A dose do exemestano deve ser aumentada em 50 mg/dia, se for usado concomitante com a carbamazepina.
  - Orlistat: pode resultar em redução da efetividade da carbamazepina. Monitorar o aumento da frequência e gravidade das convulsões.
  - Adenosina: pode resultar em bloqueio cardíaco de alto grau. Se possível, a carbamazepina deve ser suspensa por, no mínimo, 5 meia-vidas (aproximadamente 4 dias) antes de usar a adenosina.
  - Sinvastatina: pode resultar em redução das concentrações plasmáticas de sinvastatina. O paciente deve ser monitorado e o ajuste de dose deve ser considerado.
  - Loxapina: pode resultar em aumento do risco de toxicidade da carbamazepina (ataxia, nistagmo, diplopia, cefaleia, vômito, apneia, convulsões e coma). O paciente deve ser monitorado e o ajuste de dose deve ser considerado.
  - Fluconazol, propoxifeno, vigabatrina: aumento do risco de toxicidade por carbamazepina (ataxia, nistagmo, diplopia, cefaleia, vômitos, apneia, convulsões, coma). Verificar concentrações séricas de carbamazepina, sinais de toxicidade e ajustar a dose caso seja necessário uso concomitante.
  - Contraceptivos hormonais (medroxiprogesterona): pode resultar em diminuição das concentrações plasmáticas e perda da eficácia do contraceptivo, ocorrendo sangramentos e gravidez. Utilizar métodos contraceptivos alternativos ou de barreira.
  - Clonazepam: pode resultar em diminuição dos níveis de clonazepam. Monitorar efeito de clonazepam, assim como controle de convulsões.
  - Olanzapina: pode ocorrer diminuição da eficácia de olanzapina e aumento dos níveis de carbamazepina, com risco de toxicidade. Monitorar níveis de carbamazepina e eficácia da olanzapina, ajustando a dose, se necessário.
  - Isoniazida: pode resultar em aumento dos níveis de carbamazepina e risco da hepatotoxicidade induzida por isoniazida. Monitorar níveis de carbamazepina e ajustar dose se necessário.
  - Lamotrigina: pode resultar em redução dos efeitos da lamotrigina, perda do controle das convulsões e potencial risco de neurotoxicidade (náusea, vertigem, nistagmo e ataxia). A dose para adultos de lamotrigina quando usada concomitante com a carbamazepina deve ser ajustada.
  - Tramadol: redução da eficácia do tramadol e aumento do risco de convulsões, pelo aumento do metabolismo pela carbamazepina. O uso concomitante não é recomendado.
  - Clorpromazina, tioridazida: pode haver precipitação, caso ambos medicamentos sejam preparados juntos a partir de apresentações líquidas. Cada medicamento deve ser administrado separadamente.
  - Fluoxetina, flunarizina: pode resultar em aumento da exposição à carbamazepina, com risco de toxicidade. Monitorar os níveis de

- carbamazepina e ajustar a dose, se necessário.
- Trazodona: pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas da carbamazepina, redução das concentrações plasmáticas de trazodona e aumento do risco de síndrome serotoninérgica. Os níveis de carbamazepina devem ser monitorados com cautela, e o ajuste de dose pode ser necessário. Os pacientes devem ser monitorados para sinais e sintomas de toxicidade quando a trazodona for iniciada, tais como tremores graves e ataxia. Se a carbamazepina for adicionada ao tratamento da trazodona, sinais e sintomas de redução da eficácia da trazodona devem ser monitorados, e o aumento da dose deve ser considerado. Ainda, deve-se monitorar manifestações típicas da síndrome serotoninérgica.
  - Quinina: pode resultar em redução das concentrações plasmáticas e eficácia da quinina e aumento da exposição à carbamazepina. A administração concomitante deve ser evitada, os níveis plasmáticos de carbamazepina devem ser monitorados, sintomas de toxicidade por carbamazepina devem ser avaliados e a eficácia da quinina deve ser monitorada.
  - Mirtazapina: pode resultar em redução da concentração plasmática de mirtazapina e aumentar o risco de síndrome serotoninérgica. Se for necessário o uso concomitante, a dose de mirtazapina pode ser aumentada com subsequente redução da dose de carbamazepina seguida da sua descontinuação. Deve-se monitorar sinais e sintomas da síndrome serotoninérgica, particularmente no início do tratamento e com aumento da dose. Descontinuar a mirtazapina e/ou carbamazepina imediatamente e iniciar o tratamento de suporte, se houver suspeita de síndrome serotoninérgica.
  - Alprazolam: diminuição dos níveis plasmáticos de alprazolam. Monitorar a efetividade do alprazolam e ajustar dose, se necessário.
  - Vecurônio: pode resultar em redução da duração da ação do vecurônio. Observar o paciente quanto a adequada resposta clínica ao bloqueador neuromuscular. Pode ser necessária a administração de doses maiores ou intervalos menores de vecurônio.
  - Metilfenidato: pode resultar em perda da eficácia do metilfenidato. A resposta ao metilfenidato e os níveis plasmáticos devem ser monitorados quando a carbamazepina é iniciada. A dose de metilfenidato pode ser aumentada de modo a manter a eficácia.
  - Diuréticos (hidroclorotiazida, furosemida): pode resultar em hiponatremia sintomática. Considerar descontinuação do diurético, ou anticonvulsivante alternativo, se apropriado.
  - Danazol: pode resultar em toxicidade à carbamazepina (ataxia, nistagmo, diplopia, cefaleia, vômito, apneia, convulsões, coma). Monitorar os sintomas de intoxicação pela carbamazepina quando o danazol for adicionado à terapia. A dosagem dos níveis plasmáticos de carbamazepina deve ser considerada com a adição ou descontinuação do danazol e o ajuste de dose deve ser feito.
  - Topiramato: pode resultar em redução das concentrações de topiramato. A dose de topiramato pode ser aumentada para compensar os efeitos da carbamazepina.
  - Amitriptilina: tem sua efetividade reduzida. Verificar adequada resposta clínica ao fármaco, sinais de toxicidade à carbamazepina e níveis séricos. Ajustar doses quando necessário.
  - Lítio: pode resultar em neurotoxicidade aditiva (fraqueza, tremor, nistagmo e asterixis). Os sinais de neurotoxicidade devem ser monitorados. Os níveis séricos não são úteis em prever o efeito adverso. Se a neurotoxicidade ocorrer, um ou ambos medicamentos devem ser descontinuados.

- Haloperidol: redução da eficácia do haloperidol. Recomenda-se observação dos pacientes para verificar redução da resposta clínica ao haloperidol quando a carbamazepina for adicionada. Pode ser necessário um aumento de dose do haloperidol quando a carbamazepina for iniciada e a dose reduzida quando for descontinuada.
- Psyllium: pode resultar em redução da absorção e da concentração plasmática da carbamazepina. Os horários de administração devem ser os mais distantes possível e os níveis plasmáticos de carbamazepina devem ser monitorados.
- Vacina contra influenza: pode aumentar a concentração plasmáticas de carbamazepina. O efeito parece ser fraco e transitório. Nenhuma rotina de monitoramento especial é recomendada.
- Paracetamol: pode resultar em aumento do risco de hepatotoxicidade por paracetamol. Em doses usuais de ambos os fármacos, nenhuma rotina especial de monitoramento é recomendada.
- Omeprazol: pode resultar em aumento do risco de toxicidade à carbamazepina. Monitorar sinais de toxicidade e níveis plasmáticos de carbamazepina.
- Ticlopidina: pode resultar em aumento do risco de toxicidade por carbamazepina. Monitorar níveis de carbamazepina e ajustar doses se necessário.
- Paliperidona: pode resultar em redução das concentrações plasmáticas de paliperidona. O aumento da dose de paliperidona deve ser considerado se houver uso concomitante. Se a carbamazepina for descontinuada, a dose de paliperidona deve ser reduzida. Se houver uso de paliperidona intramuscular, o uso concomitante deve ser evitado durante o período de dosagem de 3 meses.
- Caspofungina: pode resultar em redução da concentração plasmática da caspofungina. Deve-se considerar usar a dose de 70 mg/dia de caspofungina.
- Midazolam: tem sua eficácia reduzida. Pode ser necessário aumento da dose de midazolam para obtenção de resposta hipnótica.
- Ginkgo: pode resultar em diminuição da efetividade da carbamazepina. Monitorar surgimento e a recorrência de convulsões em pacientes estabilizados. Evitar o uso concomitante.
- Quinupristina/dalfopristina: pode resultar em aumento da toxicidade à carbamazepina (ataxia, nistagmo, diplopia, cefaleia, vômitos, apneia, convulsões e coma). Monitorar evidências de toxicidade por carbamazepina e a concentração de carbamazepina quando o tratamento com quinupristina/dalfopristina for administrado. A redução de dose pode ser necessária.
- Risperidona: pode resultar em aumento da depuração da risperidona. A eficácia da risperidona deve ser monitorada durante as primeiras 4 a 8 semanas de tratamento. Doses maiores de risperidona podem ser necessárias. As doses de risperidona devem ser reduzidas entre 2 e 4 semanas antes da descontinuação da carbamazepina.
- Levetiracetam: pode resultar em toxicidade à carbamazepina. Sintomas de toxicidade à carbamazepina devem ser monitorados e pode ser necessária a redução da dose de carbamazepina.
- Tiagabina: pode resultar em redução da eficácia da tiagabina. Os pacientes devem ser monitorados quanto à eficácia e os níveis plasmáticos de tiagabina devem ser obtidos antes e após a adição ou descontinuação da carbamazepina.
- Metilprednisolona: pode resultar em diminuição da efetividade de metilprednisolona. Monitorar a efetividade do corticóide. Possí-

- vel ajuste de dose pode ser necessário de três a cinco dias após o início do tratamento.
  - Varfarina: diminuição do efeito anticoagulante. Monitorar efeito de varfarina por meio do RNI e ajustar/aumentar dose se necessário. Possível diminuição da dose de varfarina pode ser necessária com a retirada de carbamazepina. A estabilização da dose de varfarina requer de 4 a 6 semanas após a adição ou descontinuação da carbamazepina.
  - Nortriptilina: diminuição do efeito da nortriptilina. Monitorar o efeito terapêutico da nortriptilina e possíveis efeitos tóxicos de carbamazepina. Considerar monitoramento plasmático para ambos os fármacos quando houver inclusão, ou retirada de algum deles.
  - Erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*): alteração nas concentrações plasmáticas da carbamazepina. Monitorar possível perda do controle das convulsões. Quando a erva-de-São-João é descontinuada, monitorar risco de toxicidade à carbamazepina.
  - Teofilina: pode resultar em diminuição da eficácia de teofilina e carbamazepina. Monitorar o efeito terapêutico de ambos os fármacos, e realizar ajuste de dose, se necessário.
  - Fenobarbital: pode resultar em perda da eficácia da carbamazepina. Monitorar a resposta clínica e ajustar doses, se necessário.
  - Acetilcisteína: pode resultar em níveis subterapêuticos de carbamazepina. Monitorar criteriosamente os níveis de carbamazepina e o risco de convulsões.
  - Sertralina: aumento do risco de toxicidade à carbamazepina. Os pacientes devem ser cuidadosamente observados quanto a qualquer sinal de toxicidade. Medir níveis séricos de carbamazepina em 2-3 semanas após início da associação ou descontinuação da sertralina, podendo ser necessário ajuste de dose. Pode ocorrer perda de eficácia da sertralina.
  - Ácido valpróico: pode resultar em toxicidade à carbamazepina. Monitorar cuidadosamente concentrações plasmáticas de carbamazepina, inclusive seu metabólito ativo. Possível aumento de dose do ácido valpróico pode ser requerido em pacientes com tratamento prévio e que iniciam tratamento adicional com carbamazepina.
  - Niacinamida: pode resultar em toxicidade por carbamazepina. Monitorar e ajustar dose, se necessário.
  - Metronidazol: pode resultar em toxicidade à carbamazepina. Monitorar concentrações plasmáticas e possíveis sinais de toxicidade à carbamazepina. Possível ajuste de dose de carbamazepina pode ser requerido quando metronidazol é iniciado ou retirado.
  - Oxcarbazepina: tem sua concentração plasmática reduzida por aumento do metabolismo pela carbamazepina. Acompanhar os pacientes para adequada resposta clínica à oxcarbazepina.
  - Doxepina: tem sua efetividade reduzida e ocorre aumento da toxicidade da carbamazepina. Acompanhar resposta clínica a doxepina e sinais de toxicidade da carbamazepina. Pode ser necessário ajuste de doses.
  - Lapatinibe: redução das concentrações plasmáticas de lapatinibe, pelo aumento do metabolismo pela carbamazepina. A dose de lapatinibe deverá ser gradualmente aumentada de 1.250 mg/dia até 4.500 mg/dia, dependendo da tolerância do paciente. Se a carbamazepina for descontinuada, é indicada a redução da dose do lapatinibe.
- Orientações aos pacientes <sup>8</sup>**
- Orientar quanto à possibilidade de afetar a capacidade de realizar atividades que exigem atenção e coordenação motora como operar máquinas e dirigir.



- Alertar para não suspender abruptamente o tratamento.
- Orientar quanto à importância de informar o surgimento de reações adversas hematológicas, dermatológicas, hepáticas, hipersensibilidade, febre, dor de garganta, infecções, rash, aftas, petéquias, náuseas ou vômitos, independente da severidade ou fase do tratamento.
- Orientar pacientes e familiares a observar possíveis mudanças de humor, como sintomas de depressão, ou pensamentos suicidas.
- Alertar para o risco de uso concomitante de álcool devido aos efeitos sedativos aditivos.
- Orientar as pacientes a informar planos ou ocorrência de gravidez ou amamentação devido aos riscos.
- Orientar sobre a importância de informar sobre o uso de medicamentos concomitantes, mesmo que isentos de prescrição, ou produtos fitoterápicos.

#### **Aspectos farmacêuticos <sup>7</sup>**

- Conservar em temperatura ambiente, entre 15 °C e 30 °C, protegidos da luz e umidade.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: D
- Atravessa a placenta. Risco de malformações congênitas e desenvolvimento de distúrbios (espinha bífida, defeitos craniofaciais, malformação cardiovascular, anormalidades envolvendo vários sistemas). Se a gravidez for detectada durante o uso, avaliar o risco potencial para o feto e, se possível, utilizar terapia alternativa. Não descontinuar o tratamento em grávidas em uso de anticonvulsivantes para evitar convulsões maiores como crise tônico-clônico generalizadas (TCG), embora a teratogenicidade dos anticonvulsivantes seja preocupante, o impacto das crises TCG durante este período tem consequências mais sérias para o feto.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Carbamazepina e seu metabólito ativo são distribuídos no leite. Devido aos potenciais riscos ao lactente, descontinuar o medicamento ou a amamentação.

#### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Em pacientes com histórico de doença hepática, utilizar somente após criteriosa avaliação do risco benefício. Evitar o uso em pacientes com histórico de porfiria hepática. Pode ocorrer aumento de enzimas hepáticas, com chance de persistir após a descontinuação do tratamento. Recomenda-se monitorar. Pode ser necessário ajustar a dose ou descontinuar a terapêutica.

#### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Monitorar função renal, pode ocorrer disfunção renal com o uso. Em pacientes com histórico de doença renal, utilizar somente após criteriosa avaliação do risco benefício.

#### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Usar com cautela. Possíveis sintomas de confusão e agitação em idosos. Pode causar síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH) e hiponatremia. Recomenda-se monitorar níveis de sódio no início do tratamento e a cada mudança de dose.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico da Anvisa. Informação do produto. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp).2017.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essen-

- ciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria conjunta SAS/SCTIE/MS no 17, de 21 de junho de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>. 2018.
  - 4 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 1.083, de 02 de outubro de 2012. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas>. 2012.
  - 5 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 315, de 30 de março de 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar tipo I. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT\\_TranstornoAfetivoBipolar\\_TipoI.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_TranstornoAfetivoBipolar_TipoI.pdf). 2016.
  - 6 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
  - 7 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
  - 8 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 26. CARBONATO DE CÁLCIO

### Apresentação <sup>1</sup>

- Comprimido 1.250 mg (500 mg de cálcio elementar)

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde <sup>2,3</sup>

- Osteoporose.
- Hiperfosfatemia associada à doença renal crônica.

### Outras indicações <sup>4,5</sup>

- Deficiência de cálcio.

### Contraindicações <sup>4,5</sup>

- Condições associadas com hipercalcemia e/ou hipercalcúria (por exemplo, algumas formas de doença maligna, sarcoidose, hiperparatireoidismo, hipervitaminose D).

### Precauções <sup>5</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:

- Câncer da próstata
- Cálculo renal.
- Diminuição da absorção de cálcio pode ocorrer em: distúrbios de absorção, acloridria ou necessidade de tomar suplementos de cálcio com o estômago vazio, doença inflamatória intestinal (em alguns casos, considerar uso de outros sais de cálcio).
- Hipercalcemia e síndrome leite-álcali (hipercalcemia, acidose metabólica e falência renal) têm sido relatadas com ingestão de cálcio acima das recomendações.
- Suplementação de cálcio pode diminuir a absorção de minerais (ferro, zinco e magnésio), o que pode piorar deficiências.
- Deficiência de vitamina D causa redução da absorção de cálcio.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).
- Insuficiência renal (ver apêndice D).

- Idosos (ver apêndice E).

### Esquemas de administração <sup>2, 6, 5, 3</sup>

- Observações: Os Esquemas de administração estão baseados na dose de cálcio elementar.
- A dose de suplementos de cálcio deve ser calculada individualmente, dependendo das necessidades diárias recomendadas para cada idade e considerando a quantidade de cálcio fornecida pela dieta.

### Crianças

#### Deficiência de cálcio

- Neonatos: 50 a 150 mg/kg/dia de cálcio elementar, por via oral, dividida em 3 ou 4 vezes. Dose máxima 1g/dia.
- Crianças: 45 a 65 mg/kg/dia de cálcio elementar, por via oral, dividida em 3 ou 4 vezes.
- *Hiperfosfatemia associada à doença renal crônica*: Iniciar com 500 mg de cálcio elementar, por via oral, dividida em 3 administrações diárias com aumento conforme a necessidade e tolerância até dose máxima de 2.500 mg de cálcio elementar. Nota: administrar junto com cada refeição contendo fósforo e ajustar de acordo com os níveis de fósforo e cálcio.

### Adultos

- *Osteoporose; deficiência de cálcio*: 500 mg a 2 g de cálcio elementar, por via oral, por dia, dividida em 3 administrações.
- *Hiperfosfatemia associada à doença renal crônica*: Iniciar com 500 mg de cálcio elementar, por via oral, dividida em 3 administrações diárias com aumento conforme a necessidade e tolerância até dose máxima de 2.000 mg de cálcio elementar. Nota: administrar junto com cada refeição contendo fósforo e ajustar de acordo com os níveis de fósforo e cálcio.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>5</sup>

- A absorção do carbonato de cálcio é depen-

dente da presença de ácido gástrico e vitamina D na sua forma ativa. A absorção de cálcio é aumentada em 10% a 30% quando ingerido junto com alimentos.

- Ligação às proteínas plasmáticas 45%.
- Eliminado pelo rim.
- Efeitos adversos <sup>5</sup>
- Infarto do miocárdio.
- Hipercalcemia, deficiência mineral, hipocalcemia neonatal.
- Prisão de ventre, flatulência, abdômen inchado.
- Hipercalciúria, insuficiência renal, urolitíase.
- Câncer de próstata.
- Síndrome do leite álcali.

### Interações medicamentosas <sup>5</sup>

- *Associações contraindicadas*:
  - Eltrombopague olamina tem o uso concomitante com produtos contendo cálcio, magnésio ou alumínio contraindicado por reduzir as concentrações plasmáticas do eltrombopague olamina. Se necessário, deve ser tomado 2 horas antes ou 4 horas depois.
  - Cetoconazol tem o uso concomitante com produtos contendo cálcio, magnésio ou alumínio contraindicado por reduzir as concentrações plasmáticas do cetoconazol. Se necessário, deve ser tomado 1 hora antes ou 2 horas depois.
  - Digoxina tem o uso concomitante com produtos contendo cálcio, magnésio ou alumínio contraindicado pelo risco de arritmia e colapso cardiovascular.
- *Interações de moderadas a graves*:
  - Dasatinibe, erlotinibe, levotiroxina (separar a administração em pelo menos 4 horas), fosfatos orais, antibióticos da classe das quinolonas, antibióticos da classe das tetraciclina, zalcitabina, amprenavir, propranolol, ticlopidina: podem sofrer redução de absorção, concentração

plasmática e/ou efetividade se utilizados junto com carbonato de cálcio, ou produtos contendo cálcio (como suplementos ou antiácidos). Caso necessário uso concomitante, devem ser administrados, pelo menos, 2 horas antes ou 2 horas depois (ou o mais separado possível). Monitorar os efeitos e/ou eficácia dos medicamentos.

- Hidroclorotiazida ou diuréticos tiazídicos: aumento do risco de hipercalcemia. Evitar uso concomitante.
- Poliestirenosulfonato de sódio: risco de alcalose metabólica. Separar a administração o máximo possível. Considerar a administração do poliestirenosulfonato por via retal. Reconhecer manifestação de alcalose.

#### **Orientações aos pacientes** <sup>5,6</sup>

- Orientar a ingerir o carbonato de cálcio preferencialmente junto com as refeições para melhor absorção do cálcio.
- Aconselhar que a ingestão suplementar diária superior a 2 g provavelmente não fornece benefício adicional.
- Informar aos pacientes sobre a ingestão concomitante de outras fontes de cálcio (como antiácidos) e possíveis manifestações de hipercalcemia.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: C
- Não se sabe se o fármaco atravessa a placenta. Estudos em animais não revelaram efeitos adversos sobre o feto (teratogênico ou embriocida ou outro) e não existem estudos controlados em mulheres. Usar na gravidez somente se os benefícios potenciais para a mãe justificarem os riscos para o feto.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

O cálcio é secretado no leite materno em quantidades significativas. No entanto, o dano no lac-

tente não é esperado se os níveis de cálcio materno forem mantidos dentro da faixa normal. Efeitos adversos em lactentes não foram relatados. Não se sabe se o cálcio afeta a quantidade ou a composição do leite materno.

#### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Hipercalcemia pode ocorrer com altas doses de cálcio em pacientes com insuficiência renal crônica.

#### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Absorção de cálcio pode ser reduzida em pacientes idosos

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 225, de 10 de maio de 2010. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hiperfosfatemia na Insuficiência Renal Crônica. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>. 2010.
- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 451, de 09 de junho de 2014 (retificada em 18 de junho de 2014). Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Osteoporose.pdf>. 2014.
- 4 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.



5 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

6 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 27. CARBONATO DE CÁLCIO + COLECALCIFEROL

### Apresentações<sup>1,2</sup>

- Comprimido 1.250 mg (equivalente a 500 mg de cálcio elementar) + 200 unidades internacionais.
- Comprimido 1.250 mg (equivalente a 500 mg de cálcio elementar) + 400 unidades internacionais.
- Comprimido 1.250 mg (equivalente a 500 mg de cálcio elementar) + 400 unidades internacionais.

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde<sup>3,4,5,6,7,8</sup>

- Tratamento e prevenção da osteoporose.
- Tratamento da doença de Paget - osteíte deformante.
- Tratamento de osteogênese imperfeita em uso de pamidronato.
- Tratamento de pacientes com mieloma múltiplo em uso de ácido zoledrônico.
- Tratamento de raquitismo.

### Contraindicações<sup>9</sup>

- Hipersensibilidade ao colecalciferol, ergocalciferol ou a metabólitos da vitamina D, como calcitriol.
- Hipercalcemia.
- Hipervitaminose D.
- Ver demais contraindicações na monografia do carbonato de cálcio.

### Precauções<sup>9</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Distúrbios ou problemas na absorção;
  - Arteriosclerose e doenças cardíacas;

- Associação com produtos contendo cálcio, outras preparações de vitamina D ou seus análogos, ou diuréticos tiazídicos;
- Hiperlipidemia;
- Hiperfosfatemia;
- Sarcoidoses e outras doenças granulomatosas.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C para o cálcio e não estabelecido para o colecalciferol. (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).
- Insuficiência hepática (ver Apêndice C).
- Insuficiência renal (Ver Apêndice D).
- Ver demais precauções na monografia do carbonato de cálcio.

### Esquemas de administração<sup>3,9,10,11,4,5,6,7,8</sup>

#### Crianças

- *Tratamento de osteogênese imperfeita:* 500 a 1000 mg/dia de cálcio elementar + 400 a 800 unidades internacionais/dia de colecalciferol, por via oral, dividida em duas administrações, durante o uso de pamidronato.
- *Tratamento de raquitismo:* Um mês ou menos: 30 a 75 mg/kg/dia de cálcio elementar + 1.000 unidades internacionais/dia de colecalciferol, por via oral.  
1 a 12 meses: 30 a 75 mg/kg/dia em cálcio elementar + 1.000 a 5.000 unidades internacionais/dia de colecalciferol, por via oral.  
Um ano ou mais: 30 a 75 mg/kg/dia em cálcio elementar + 5.000 unidades internacionais/dia de colecalciferol, por via oral.
- Nota: em pacientes com doenças que cursam com má-absorção, doses maiores podem ser necessárias, de acordo com a resposta clínica

e laboratorial. Após esse período, o paciente deve utilizar uma dose de manutenção, não sendo mais necessárias doses para reposição de deficiência.

### **Adultos**

- *Tratamento e prevenção da osteoporose:* 500 a 1.500 mg/dia de cálcio elementar e 800 a 1.000 unidades internacionais/dia de colecalciferol, por via oral, dividida em duas administrações.
- *Tratamento da Doença de Paget - Osteíte deformante:* 1.500 mg de cálcio elementar por dia e 1.200 unidades internacionais/dia de colecalciferol, por via oral, dividida em duas administrações, durante 6 meses.
- *Tratamento de osteogênese imperfeita:* 500 a 1.000 mg/dia de cálcio elementar + 400 a 800 unidades internacionais/dia de colecalciferol, por via oral, dividida em duas administrações, durante o uso de pamidronato.
- *Tratamento de pacientes com mieloma múltiplo em uso de ácido zoledrônico:* 500 mg/dia de cálcio elementar e 400 unidades internacionais/dia de colecalciferol, por via oral, para manter a homeostase do metabolismo do cálcio. Esta suplementação deve ser feita com cuidado se houver insuficiência renal.

### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes<sup>9</sup>**

- Boa absorção após administração oral e reduzida na presença de disfunção hepática ou biliar ou síndromes de má-absorção.
- Ligação extensiva às proteínas plasmáticas; transporte e armazenamento extensivos nos tecidos hepático, adiposo, muscular e renal.
- Apresenta início de ação lento e duração prolongada.
- O colecalciferol é inativo e requer hidroxilação hepática inicial, e subsequente metabolização renal para gerar o metabólito ativo (1,25-dihidroxicolecalciferol), o calcitriol.

- Meia vida de eliminação de 19 a 48 horas.
- Eliminado pela bile.

### **Efeitos adversos<sup>9</sup>**

- Efeitos dislipidêmicos, caracterizados por redução dos níveis de HDL e aumento do LDL.
- Dor epigástrica, constipação, hipercalcúria.
- Hipervitaminose D (nefrocalcinose/insuficiência renal, hipertensão, psicose, hipercalcemia). Baixas doses relativas podem produzir toxicidade em lactentes e crianças hipersensíveis.
- Ver demais efeitos adversos na monografia do carbonato de cálcio.
- Interações medicamentosas
- Ver interações na monografia do carbonato de cálcio.

### **Orientações aos pacientes<sup>9</sup>**

- Orientar ao paciente que a vitamina D pode ser obtida pela exposição à luz solar e por dieta.
- Orientar para administrar junto de refeições ou com leite.
- Orientar o paciente a tomar a dose esquecida assim que lembrar. Se estiver muito próximo da dose seguinte, esperar e tomar a dose regular. Não tomar dose extra para compensar a dose esquecida.
- Orientar o paciente a avisar ao médico (a) ou farmacêutico (a) antes de usar outro medicamento, incluindo medicamentos isentos de prescrição, vitaminas e fitoterápicos.
- Orientar o paciente para relatar sintomas de hipercalcemia.
- Avisar na consulta médica se estiver grávida, amamentando ou se sentir sintomas de reação alérgica (urticária, inchaço na face ou mãos, inchaço e formigamento na boca ou garganta, aperto no peito, dificuldade para respirar) ou qualquer sintoma que possa estar relacionado ao medicamento.

- Ver demais orientações na monografia do carbonato de cálcio.
- Informações adicionais para o processo de orientação do paciente estão disponíveis na versão do FTN para o usuário.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: Categoria C para o cálcio (todos os trimestres) e Não definido para o colecalciferol.
- Evitar doses excessivas. Pode ocasionar hipercalemia potencialmente teratogênica. Devido à falta de informações sobre segurança, colecalciferol deve ser usado durante a gravidez somente se os benefícios potenciais para a mãe justificarem os riscos para o feto.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Colecalciferol e seus metabólitos ativos são distribuídos no leite. Devido à falta de informação de segurança, recomenda-se usar com cautela.

#### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Considerar ajuste de dose devido ao risco de absorção reduzida. Considerar substituição por fármacos que não requeiram hidroxilação hepática, como calcitriol.

#### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Potencial exacerbação da nefropatia relacionada aos efeitos hipercalcêmicos. Monitorar cálcio sérico. A conversão metabólica em calcitriol é reduzida e doses maiores são geralmente requeridas. Fármacos que não requeiram hidroxilação renal, como calcitriol, são preferidos.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico da Anvisa. Informação

do produto. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp). 2017.

- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 451 de 29 de abril de 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Raquitismo e Osteomalácia. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT\\_Raquitismo-e-Osteomalacia.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Raquitismo-e-Osteomalacia.pdf). 2016.
- 4 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 456, de 21 de maio de 2012. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Doença de Paget - Osteíte Deformante. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas>. 2012.
- 5 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 451, de 09 de junho de 2014 (retificada em 18 de junho de 2014). Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Osteoporose.pdf>. 2014.
- 6 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Envelhecimento e saúde da pessoa idosa - Caderno de Atenção Básica no 19. Disponível em: <http://dab.saude.gov.br/portaldab/biblioteca.php?conteudo=publicacoes/cab19>. 2006.
- 7 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 298, de 21 de março de 2013. Atualiza os protocolos de uso da Talidomida no tratamento

da Doença Enxerto Contra Hospedeiro e do Mieloma Múltiplo. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0298\\_21\\_03\\_2013.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0298_21_03_2013.html). 2013.

8 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 1.306, de 22 de novembro de 2013. Aprova o Proto-

colo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteogênese Imperfeita. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>. 2013.

9 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 28. CARVEDILOL

### Apresentações <sup>1</sup>

- Comprimidos 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg e 25 mg.

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde <sup>2,3</sup>

- Insuficiência cardíaca.
- Hipertensão.
- Disfunção ventricular esquerda pós-infarto.

### Contraindicações <sup>4,5</sup>

- Hipersensibilidade ao carvedilol ou a componentes da fórmula.
- Asma brônquica ou broncoespasmo.
- Choque cardiogênico.
- Insuficiência cardíaca descompensada e necessitando de terapia inotrópica por via intravenosa.
- Bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau.
- Bradicardia severa, sem o uso de marca-passo.
- Síndrome do nó atrial.
- Angina de Prinzmetal.
- Feocromocitoma.
- Insuficiência hepática (ver Apêndice C).

### Precauções <sup>4,5</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Doença cardíaca isquêmica;
  - Doença vascular difusa;
  - Hipotensão;

- Insuficiência cardíaca;
- Doença vascular periférica;
- Bradicardia;
- Feocromocitoma;
- Tirotoxicose;
- Diabetes mellitus (pode mascarar os sintomas da hipoglicemia, como a taquicardia, e pode piorar a hiperglicemia em pacientes com insuficiência cardíaca);
- História de reação anafilática a vários alérgenos (pode aumentar a reatividade e diminuir a resposta à epinefrina);
- Cirurgia de catarata, devido ao risco de síndrome de íris flácida intra-operatória. Pode ser necessária modificação da técnica cirúrgica;
- Cirurgias e anestesia, devido à diminuição da resposta cardíaca a estímulos adrenérgicos.
- Pode ocorrer síncope ou hipotensão postural, principalmente no início do tratamento.
- A retirada do medicamento deve ser gradual, principalmente em pacientes com doença arterial coronariana. A retirada abrupta pode exacerbar a angina e pode desencadear infarto e arritmia ventricular.
- Gravidez. Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).
- Insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Idosos (ver Apêndice E).



**Esquemas de administração** <sup>2, 5, 4, 3</sup>**Adultos**

- *Insuficiência cardíaca*: Iniciar com 3,125 mg, por via oral, duas vezes ao dia, por duas semanas. Se necessário, dobrar a dose a cada duas semanas. Dose máxima diária: 50 mg para pacientes com peso até 85 kg e 100 mg para pacientes com peso acima de 85 kg.
- *Hipertensão*: Iniciar com 6,25 mg, por via oral, duas vezes ao dia. Se necessário, dobrar a dose a cada uma ou duas semanas. Dose máxima diária: 50 mg.
- *Disfunção ventricular esquerda pós-infarto*: Iniciar com 3,125 mg, por via oral, duas vezes ao dia. Dose máxima diária: 50 mg para pacientes com peso até 85 kg e 100 mg para pacientes com peso acima de 85 kg.

**Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes** <sup>5</sup>

- Biodisponibilidade: 25 a 35%.
- Início da ação em 1 hora (em hipertensão).
- A duração da ação é de 24 horas (em hipertensão).
- Pico de concentração é alcançado em 1 a 1,5 horas.
- Metabolismo hepático extenso. Há extenso efeito de primeira passagem. Metabólitos ativos.
- Meia-vida de eliminação: 6 a 10 horas.
- Eliminado pelo rim (16%) e fezes (60%).
- Não é dialisável.

**Efeitos adversos** <sup>5</sup>

- Bloqueio atrioventricular (1 a 3%), bradiarritmia (3 a 10%), hipotensão (1,8 a 20,2%).
- Eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise tóxica epidérmica.
- Anemia aplástica.
- Síndrome de íris flácida intra-operatória.

- Asma.
- Edema periférico (1 a 7%), ganho de peso (10 a 12%).
- Hiperglicemia (5 a 12%).
- Diarreia (2 a 12%).
- Tontura (6 a 33%).
- Disfunção erétil (13,5%).
- Fadiga (24%).

**Interações medicamentosas** <sup>5</sup>

- *Interações de moderadas a graves*:
  - Epinefrina: risco de hipertensão, bradicardia, resistência à epinefrina na anafilaxia. Evitar a associação ou monitorar a pressão arterial. Se acontecer a resistência à epinefrina na anafilaxia, administrar glucagon na dose de 1 mg ou mais, por via intravenosa, a cada cinco minutos.
  - Dronedarona: risco de bradicardia. Iniciar o uso de carvedilol na menor dose preconizada, aumentando-a se for bem tolerada. Monitorar o paciente por eletrocardiograma.
  - Verapamil, diltiazem, amiodarona: risco de hipotensão, bradicardia e distúrbios na condução e bloqueio atrioventricular. Monitorar a função cardíaca e a pressão arterial, principalmente em pacientes predispostos à insuficiência cardíaca.
  - Dobutamina: diminuição da eficácia da dobutamina. Monitorar a frequência cardíaca e a pressão arterial.
  - Anti-inflamatórios não esteroidais, rifampicina, erva-de-São-João: risco de diminuição dos efeitos terapêuticos do carvedilol. Monitorar a pressão arterial, a frequência e função cardíaca e sinais e sintomas de disfunção hepática e ajustar a dose, se necessário.
  - Antidiabéticos: risco de hipoglicemia ou hipoglicemia e mascaramento dos sintomas de hipoglicemia. Monitorar a glicemia.

- Cimetidina: aumento do risco dos efeitos adversos do carvedilol. Monitorar a frequência cardíaca e a pressão arterial.
- Bloqueadores alfa-1 adrenérgicos: resposta hipotensiva exagerada na primeira dose do alfa bloqueador. Iniciar o uso do alfa bloqueador com doses menores que as usuais, preferencialmente antes de dormir e monitorar a pressão arterial.
- Glicosídeos digitálicos: aumento do risco de bradicardia e intoxicação digitálica. Monitorar a frequência cardíaca e o intervalo P-R. Associar com cautela.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: C
- Não se sabe se o fármaco atravessa a placenta. O carvedilol é teratogênico e embriocida em animais e não existem estudos controlados em humanos. Usar na gravidez somente se os benefícios potenciais para a mãe justificarem os riscos para o feto.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Pode causar efeitos adversos ao lactente, particularmente bradicardia. Descontinuar o medicamento ou a amamentação, após considerar a importância do medicamento para a lactante.

#### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave. Em pacientes com cirrose hepática, iniciar o tratamento com 20% da dose preconizada para o fármaco.

#### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Não é necessário ajuste de dose. Entretanto, se houver comprometimento da função renal,

considerar a redução da dose ou a interrupção do uso. Monitorar a função renal em pacientes com baixa pressão arterial (pressão arterial sistólica menor que 100 mmHg), doença cardíaca isquêmica e doença vascular difusa ou insuficiência renal subjacente, especialmente durante o período inicial de titulação.

#### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Pacientes idosos são mais susceptíveis à hipotensão postural, síncope ou tontura causada pelo carvedilol. Pode ser necessário ajuste de dose.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: hipertensão arterial sistêmica. 1st ed. Disponível em: <http://dab.saude.gov.br/portaldab/biblioteca.php?conteudo=publicacoes/cab37>. Brasília:Ministério da Saúde; 2013. p. 128.
- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Síndromes Coronarianas Agudas. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/pcdt\\_sindromes-coronarianas-agudas.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/pcdt_sindromes-coronarianas-agudas.pdf).
- 4 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 5 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 29. CEFALEXINA

### Apresentações <sup>1</sup>

- Cápsula ou comprimido revestido 500 mg.
- Suspensão oral 50 mg/mL.

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde <sup>2</sup>

- Infecção do trato urinário.
- Impetigo.
- Erisipela.
- Prevenção primária da febre reumática por complicação da tonsilofaringite estreptocócica (*Streptococcus pyogenes*) em pacientes alérgicos a penicilinas.

### Outras indicações <sup>3</sup>

- Osteomielite.
- Otite média aguda.
- Infecção do trato respiratório.

### Contraindicações <sup>3</sup>

- Hipersensibilidade às cefalosporinas.

### Precauções <sup>3,4</sup>

- Usar com cuidado em casos de:
  - Diarreia. Possível associação a *Clostridium difficile*;
  - História de doença gastrointestinal, particularmente colite;
  - Pacientes alérgicos à penicilina, pois pode haver hipersensibilidade cruzada com outros betalactâmicos;
  - Ocorrência de hemólise intravascular aguda.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).
- Insuficiência hepática (ver Apêndice C).
- Insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Idosos (ver Apêndice E).

### Esquemas de administração <sup>2,3</sup>

#### Crianças

- *Infecção no trato urinário*: 50 mg a 100 mg/kg/dia, por via oral, dividida de 3 a 4 vezes ao dia, durante 10 dias.
- *Impetigo e erisipela*: 25 mg a 50 mg/kg/dia, por via oral, dividida de 3 a 4 vezes ao dia, por 7 dias.
- *Prevenção primária da febre reumática por complicação da tonsilofaringite estreptocócica (Streptococcus pyogenes) em pacientes alérgicos a penicilinas*: 25 a 50 mg/kg, por via oral, dividida de 3 a 4 vezes ao dia, por 10 dias.
- *Osteomielite*:

1 a 14 anos: 25 mg a 50 mg/kg/dia, por via oral, durante 7 a 14 dias, podendo ser aumentada até a dose máxima de 100 mg/kg/dia, em infecções graves.

15 anos ou mais: 250 mg, por via oral, de 6 em 6 horas ou 500 mg, por via oral, de 12 em 12 horas, durante 7 a 14 dias, podendo ser aumentada até a dose máxima de 4 g/dia, divididas em 2 a 4 vezes ao dia.

- *Otite média aguda e infecção do trato respiratório*:

1 a 14 anos: 75 mg a 100 mg/kg/dia, por via oral, durante 7 a 14 dias.

15 anos ou mais: 250 mg, por via oral, de 6 em 6 horas ou 500 mg, por via oral, de 12 em 12 horas, durante 7 a 14 dias, podendo ser aumentada até a dose máxima de 4 g/dia, divididas em 2 a 4 vezes ao dia.

#### Adultos

- *Infecção no trato urinário*:
  - Mulheres: 250 mg, por via oral, de 6 em 6 horas, durante 3 dias.
  - Gestantes: 500 mg, por via oral, de 6 em 6 horas, durante 7 dias.
  - Homens: 250 mg a 500 mg, por via oral, de 6 em 6 horas, durante 7 dias.

- *Impetigo e erisipela*: 250 mg a 500 mg, por via oral, de 6 em 6 horas, durante 7 dias.
- *Prevenção primária da febre reumática por complicação da tonsilofaringite estreptocócica (Streptococcus pyogenes) em pacientes alérgicos a penicilinas*: 500 mg, por via oral, de 12 em 12 horas, durante 10 dias.
- *Osteomielite, otite média aguda e infecção do trato respiratório*: 250 mg, por via oral, de 6 em 6 horas ou 500 mg, por via oral, de 12 em 12 horas, durante 7 a 14 dias. Pode ser aumentada até a dose máxima de 4 g/dia, divididas em 2 a 4 vezes ao dia.
- Nefrite intersticial, falha renal e insuficiência renal.
- Elevação das transaminases hepáticas.
- Artrite e artralgia.
- Zumbido (ouvido).
- Alucinações.
- Candidíase genital, prurido dos órgãos genitais e vaginite.
- Angioedema.

### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes**<sup>3</sup>

- Absorção oral: bem absorvido. Biodisponibilidade não é afetada com alimentos.
- Pico de concentração: entre 1 a 2 horas.
- Ligação às proteínas plasmáticas: 15% a 20%.
- Volume aparente de distribuição: 0,23 a 0,35 L/kg.
- Eliminado pelos rins (mais de 90%) na forma inalterada.
- Meia-vida de eliminação: 0,9 horas (para pacientes com insuficiência renal até 16 horas).

### **Efeitos adversos**<sup>3</sup>

- Diarreia, enterocolite pseudomembranosa, gastrite, dor abdominal, náusea, indigestão, enterocolite pseudomembranosa, vômito.
- Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme, erupção maculopapular, pênfigo vulgar e exantema.
- Aumento de eosinófilos, aumento do tempo de protrombina, anemia hemolítica, neutropenia e trombocitopenia.
- Reação alérgica, anafilaxia, reação de sensibilidade cruzada.
- Convulsão, tontura e cefaleia.

### **Interações medicamentosas**<sup>3</sup>

- *Interações de moderadas a graves*:
  - Varfarina: pode aumentar o risco de sangramento pela interrupção da produção de vitamina K. Quando possível, substituir a cefalexina por outro antibiótico, quando não for possível, monitorar RNI principalmente durante o início e no final do tratamento antimicrobiano.
  - Colestiramina: pode reduzir a eficácia da cefalexina, pela redução de sua absorção. Administrar a cefalexina 1 hora antes ou 4 a 6 horas após a administração de colestiramina.

### **Orientações aos pacientes**<sup>3,4</sup>

- Orientar o paciente que antibióticos como a cefalexina só devem ser usados para tratar infecções bacterianas e não para o tratamento de infecções virais (como a gripe comum).
- Ressaltar a importância de completar o período de tratamento, mesmo se sentir melhor após alguns dias.
- Orientar o paciente a não pular doses nem interromper o tratamento, pois pode reduzir a efetividade e aumentar a probabilidade da bactéria desenvolver resistência e não ser mais tratável com cefalexina e outros antibióticos no futuro.
- Avisar ao paciente que a diarreia é um problema comum durante o uso de antimicrobianos, mas que acaba com o término do



tratamento. Importância de reportar na consulta médica se fezes aquosas e com sangue (com ou sem cólicas estomacais e febre) ocorrerem durante ou até 2 meses ou mais após a última dose.

- Instruir os pacientes a interromper o tratamento e informar na consulta em caso de reações alérgicas ocorrerem.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: B
- Cefalexina é considerada segura na gravidez. A relação causal entre cefalexina e efeitos teratogênicos não foi encontrada. Nenhum dano fetal foi relatado durante o uso.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Distribuída no leite, risco mínimo para o lactente. Considerada segura, mas usar com cautela.

#### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Pacientes com insuficiência hepática podem apresentar aumento do tempo de protrombina.

#### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Pacientes com insuficiência renal podem apresentar aumento do tempo de protrombina. Usar a cefalexina com cautela em pacientes com clearance de creatinina menor do que 30mL/min, com ou sem diálise, e monitorar. Ajustar a dose com base na depuração de creatinina (DCE):
- DCE entre 15 a 29 mL/minuto: usar 250 mg, a cada 8 ou 12 horas.

- DCE entre 5 a 14 mL/minuto sem diálise: usar 250 mg a cada 24 horas.
- DCE entre 1 a 4 mL/minuto sem diálise: usar 250 mg a cada 48 ou 60 horas.
- Para pacientes em hemodiálise, administrar dose usual após diálise.
- Pacientes em diálise peritoneal devem receber a mesma dose de pacientes com insuficiência renal.

#### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Ajustar dose com cautela e considerar monitoramento da função renal pela redução inerente à idade. Risco de toxicidade maior em idosos com comprometimento renal.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_renome\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_renome_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Acolhimento à demanda espontânea: queixas mais comuns na Atenção Básica. Ministério da Saúde, editor. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/acolhimento\\_demanda\\_espontanea\\_queixas\\_comuns.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/acolhimento_demanda_espontanea_queixas_comuns.pdf). 2012. p. 290.
- 3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 30. CEFTRIAXONA

### Apresentações<sup>1</sup>

- Pó para solução injetável 250 mg, 500 mg e 1 g.

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde<sup>2,3,4,5,6</sup>

- Sífilis em gestantes com alergia confirmada à penicilina.
- Sífilis em gestantes e não gestantes (alternativa à penicilina).
- Sífilis congênita no período neonatal, na indisponibilidade de penicilina.
- Neurosífilis (alternativa à penicilina).
- Gonorreia resistente a ciprofloxacino.
- Gonorreia anogenital não complicada (uretra, colo do útero e reto).
- Gonorreia não complicada da faringe.
- Gonorreia disseminada.
- Conjuntivite gonocócica.
- Oftalmia neonatal gonocócica no recém-nascido (conjuntivite gonocócica).
- Uretrite gonocócica e por clamídia não complicada (uretrite e proctite).
- Gonorreia em vítimas de violência sexual – profilaxia.
- Cancroide (cancro mole).
- Doença inflamatória pélvica – tratamento ambulatorial.
- Doença meningocócica (*Neisseria meningitidis*) - profilaxia e tratamento.
- Meningite bacteriana.
- Doenças diarreicas agudas causadas por bactérias, em quadros de disenteria e comprometimento do estado geral.
- Febre tifoide.
- Leptospirose (fase tardia).

### Outras indicações<sup>7</sup>

- Profilaxia cirúrgica.

- Tratamento de infecções causadas por micro-organismos sensíveis (como ósseas e articulares, pele e tecidos moles, renais e do trato urinário, trato respiratório, intra-abdominais).

### Contraindicações<sup>5,8,7</sup>

- Em recém-nascidos, administração conjunta a soluções injetáveis que contenham cálcio, incluindo nutrição parenteral. Risco de precipitação fatal do sal nos pulmões e rins.
- Recém-nascidos, especialmente prematuros, com hiperbilirrubinemia. Risco aumentado de encefalopatia (kernicterus).
- Recém-nascidos com hiper-bicterícia, hipalbuminemia, acidose.
- Hipersensibilidade a cefalosporinas e penicilinas.

### Precauções<sup>5,8,7,3,4</sup>

- Usar com cuidado em casos de:
  - Má-nutrição, deficiência de vitamina K. Risco aumentado de alteração no tempo de protrombina;
  - Recém-nascidos: administrar por mais de 60 minutos para minimizar o risco de deslocamento da bilirrubina da albumina sérica;
  - Período neonatal (lactentes até 2 meses), por competir com a bilirrubina;
  - Gestantes e não gestantes em tratamento de sífilis. Risco de falha terapêutica. Monitorar mensalmente as gestantes e as não gestantes em intervalos mais curtos.
  - Idade gestacional corrigida menor que 41 semanas (idade gestacional + idade cronológica);
  - História de alergia, inclusive a beta-lactâmicos. Risco aumentado de reação de hipersensibilidade aguda;

- Terapia prolongada, doença grave e nutrição parenteral total. Risco aumentado de obstrução biliar e pancreatite.
- Desidratação. Risco de precipitação da ceftriaxona na vesícula biliar.
- Pode causar anormalidade no ultrassom devido a precipitação de sal ceftriaxona-cálcio.
- Pode causar anemia hemolítica. Suspender e relatar.
- Categoria de risco na gravidez: B (FDA) (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).
- Insuficiência hepática (ver Apêndice C).
- Insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Uso em idosos (ver Apêndice E).
- *Profilaxia para os contatos próximos de casos suspeitos de doença meningocócica:*
  - Menores de 12 anos: 125 mg, via intramuscular, dose única.
  - Maiores de 12 anos: 250 mg, via intramuscular, dose única.
- *Meningite bacteriana:* 2 meses ou mais: 100 mg/kg/dia, via intravenosa, dividida a cada 12 horas, durante 10 a 14 dias (por *S. pneumoniae* resistente à penicilina), ou 7 a 10 dias (por *H. influenza*), ou 21 dias (outros bacilos gram-negativos: *E. coli*, *Klebsiella sp.*). Máximo: 4 g/dia.
- *Doenças diarreicas agudas causadas por bactérias, em quadros de disenteria e comprometimento do estado geral (alternativo ao ciprofloxacino):* 50 a 100 mg/kg, via intramuscular, uma vez ao dia, por 2 a 5 dias. Máximo: 2 g/dia.
- *Leptospirose (fase tardia):* 80 a 100 mg/kg/dia, via intravenosa, dose única diária ou dividido a cada 12 horas, por no mínimo 7 dias. Máximo: 2 g/dia.
- *Tratamento de infecções causadas por microrganismos sensíveis (como ósseas e articulares, pele e tecidos moles, renais e do trato urinário, trato respiratório, intra-abdominais):* 50 a 100 mg/kg/dia, por via intramuscular ou intravenosa, a cada 12 ou 24 horas. Máximo: 2 g/dia.

## Esquemas de administração <sup>2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9</sup>

### Crianças

Nota: doses de 50 mg/kg ou mais devem ser administradas somente por via intravenosa em infusão contínua.

- *Sífilis congênita no período neonatal, na indisponibilidade de penicilina:* 25 a 50 mg/kg, por dia, por via intravenosa ou intramuscular, durante 10 a 14 dias.
- *Oftalmia neonatal gonocócica (conjuntivite gonocócica no recém-nascido):* 25 a 50 mg/kg/dia (máximo 125 mg), por via intramuscular, em dose única.
- *Gonorreia em vítimas de violência sexual – profilaxia:*
  - Crianças e adolescentes com menos de 45 kg: 125 mg, via intramuscular, dose única combinado à doxiciclina ou azitromicina (ou eritromicina).
  - Adolescentes com mais de 45 kg: 500 mg, via intramuscular, dose única. Máximo: 2 g/dia.
- *Doença meningocócica (Neisseria meningitidis):* 100 mg/kg/dia, por via intravenosa, dividida a cada 12 horas, durante 5 a 7 dias.

### Adultos

Nota: doses superiores a 1 g por via intramuscular devem ser divididas em mais de um lugar de aplicação. Doses superiores a 1 g por via intravenosa devem ser administradas somente por infusão contínua.

- *Sífilis adquirida e sífilis na gestação (alternativa à penicilina):* 1 g, por via intravenosa ou intramuscular, uma vez ao dia, durante 8 a 10 dias.
- *Neurosífilis:* 2 g, por via intravenosa ou intramuscular, uma vez ao dia, durante 10 a 14 dias.

- *Cancroide (cancro mole)*: gonorreia em vítimas de violência sexual (profilaxia): 500 mg, via intramuscular, dose única.
- *Doença inflamatória pélvica (tratamento ambulatorial)*: 500 mg, por via intramuscular, em dose única. Associado com 100 mg de doxiciclina, por via oral, duas vezes ao dia, e 500 mg de metronidazol, por via oral, duas vezes ao dia, durante 14 dias.
- *Gonorreia anogenital não complicada; gonorreia não complicada da faringe; uretrite gonocócica e por clamídia não complicada (uretrite e proctite)*: 500 mg, via intramuscular, dose única, associada a azitromicina 1 g, via oral, dose única.
- *Gonorreia disseminada*: 1 g por via intravenosa ou intramuscular, uma vez ao dia. Manter até 24 a 48 horas até a melhora. Depois, trocar para ciprofloxacino 500 mg, via oral, duas vezes ao dia, completando ao menos 7 dias de tratamento.
- *Conjuntivite gonocócica*: 1 g, via intramuscular, dose única.
- *Doença meningocócica*:  
Tratamento: 2 g, via intravenosa, de 12 em 12 h, durante 7 dias.  
Profilaxia: 250 mg, via intramuscular, dose única.  
*Meningite bacteriana*: 2 g, via intravenosa, a cada 12 horas, durante 7 dias (por *H. influenzae*) ou 10 a 14 dias (por *S. pneumoniae* ou enterobactérias). Máximo: 4 g/dia.
- *Febre tifoide (tratamento alternativo)*: 1 a 2 g, via intravenosa ou intramuscular, dose única.
- *Leptospirose (fase tardia)*: 1 a 2 g/dia, por via intravenosa, durante no mínimo 7 dias.
- *Profilaxia cirúrgica*: 1 g, por via intravenosa ou intramuscular, até 30 minutos antes do procedimento cirúrgico. Máximo: 4 g/dia.
- *Tratamento de infecções causadas por microrganismos sensíveis (como ósseas e articulares, pele e tecidos moles, renais e do trato urinário,*

*trato respiratório, intra-abdominais)*: 1 a 2 g, por via intramuscular ou intravenosa, a cada 12 ou 24 horas.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes<sup>8</sup>

- Tempo para pico de concentração plasmática: 1 a 3 horas (IM) e 30 min (IV).
- Absorção: 100% (IM).
- Excreção: renal (33% a 67%) e biliar (35 a 45% da dose).
- Ligação à proteína plasmática: 83% a 96% (adultos); 50% (crianças).
- Volume de distribuição: 5,78 L/kg.
- Meia vida de eliminação: 6 a 8 horas. Crianças: 4 a 6 horas.

### Efeitos adversos<sup>8</sup>

- Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, rash (2%). No local da injeção: dor (1%), endurecimento (5% a 17%), flebite (menos de 1%), calor ou dormência.
- Colite pseudomembranosa, diarreia (2,7% a 5,6%), náusea e ageusia (menos de 1% cada).
- Anemia hemolítica (menos de 1%); eosinofilia (6%); trombocitopenia (5,1%), leucopenia (2,1%).
- Hipersensibilidade (2,7% a 3,3%).
- Encefalopatia bilirrubínica em neonatos.
- Falência renal.
- Broncoespasmo, epistaxe, lesão pulmonar.

### Interações medicamentosas<sup>8</sup>

- *Interações de moderadas a graves*:
  - Ringer lactato ou soluções contendo sais de cálcio. Risco de precipitação de ceftriaxona cálcica. Contraindicada a associação em recém-nascidos.
  - Varfarina: risco aumentado de sangramento. Monitorar RNI se houver mudança de dose e no



início, durante e após o uso do antibiótico, mesmo nos casos de tratamento de curta duração.

### **Orientações aos pacientes** <sup>8,9</sup>

- Orientar a informar diarreia grave e buscar serviço de saúde antes de iniciar qualquer medicamento antidiarreico. Outros sintomas de infecção também devem ser relatados.
- Informar que a administração deve ser realizada por um profissional de saúde.
- Orientar quanto à importância da adesão, mesmo em tratamentos curtos.
- Orientar a buscar informações profissionais sobre o uso de outros medicamentos, plantas ou vitaminas durante o tratamento.
- Alertar para informar sobre gravidez ou aleitamento materno.
- Alertar para avisar sobre presença de doença hepática, renal, pulmonar, pancreática, biliar ou estomacal, colite e anemia.
- Orientar a procurar atendimento médico na presença de efeitos adversos.
- Alertar sobre o risco de dor no local da administração.

### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: B
- Atravessa a placenta. Estudos em animais não demonstraram risco para o feto, mas não existem estudos controlados disponíveis em mulheres grávidas. Cefalosporinas são consideradas seguras para uso durante a gestação.

### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Compatível com amamentação. Detectado no leite materno em concentrações que oferecem risco mínimo aos lactentes.

### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Disfunção hepática com doença renal signifi-

cativa aumenta risco de toxicidade. Reduzir a dose em caso de insuficiência hepática grave associada a insuficiência renal. Não exceder a dose diária de 2 g. Monitorar concentração plasmática.

### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Nefropatia grave associada a disfunção hepática pode aumentar o risco de toxicidade. Reduzir a dose se a taxa de filtração glomerular for menor que 10 mL/minuto/1,73m<sup>2</sup>. Não exceder a dose diária de 2 g. Monitorar concentração plasmática.

### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Ajustar dose com cautela em idosos e monitorar devido à diminuição da função renal inerente à idade, que pode aumentar o risco de efeito adverso. Não exceder a dose diária de 2 g.

### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório 153 - Ceftriaxona 500mg injetável para o tratamento de sífilis. Disponível em: <http://conitec.gov.br/>. 2015.
- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/>. Ministério da Saúde; 2017.
- 4 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST

Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/profissionais-de-saude/hiv/protocolos-clinicos-e-manuais>. 2015.

- 5 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/profissionais-de-saude/hiv/protocolos-clinicos-e-manuais>. 2017.
- 6 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de

Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório 154 - Ceftriaxona 500mg injetável para o tratamento de gonorreia resistente à ciprofloxacina. Disponível em: <http://conitec.gov.br/>. 2015.

- 7 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 8 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 9 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 31. CETOCONAZOL

### Apresentação<sup>1</sup>

- Xampu 20 mg/g (2%).

### Indicações<sup>2,3</sup>

- Dermatite seborreica, inclusive do couro cabeludo (caspa).
- Pitiríase versicolor.

### Contraindicações<sup>4,3</sup>

- Hipersensibilidade ao cetoconazol ou a outro componente da fórmula.

### Precauções<sup>4,3</sup>

- Eficácia e segurança não foram estabelecidas em crianças com menos de 12 anos de idade.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C. (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).
- Possível sensibilização cruzada entre os derivados de imidazol.

### Esquemas de administração<sup>4,3</sup>

#### Crianças maiores de 12 anos e adultos

- *Dermatite seborreica*: Aplicar 2 ou 3 vezes por

semana durante 2 a 4 semanas. Depois de completar o tratamento, recomenda-se utilizar uma vez por semana, a cada duas semanas, para evitar a recidiva.

- *Pitiríase versicolor*: Aplicar 1 vez ao dia, durante 5 dias, quantidade suficiente para umedecer toda área afetada. Espumar e deixar agir durante 5 minutos, depois enxaguar.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes<sup>3</sup>

- Não há absorção sistêmica considerável através da pele com o uso do xampu.

### Efeitos adversos<sup>2,3,4</sup>

- Irritação nos olhos.
- Irritação, ressecamento, oleosidade, prurido e pústulas no couro cabeludo.
- Ressecamento, modificação de textura e aumento da perda normal dos cabelos.
- Eritema, reações de hipersensibilidade; coceira, sensação de queimação leve, irritação local ocasional.

### Interações medicamentosas <sup>4</sup>

- Não foram encontradas interações medicamentosas que atendessem aos critérios pré-estabelecidos para este formulário.

### Orientações aos pacientes <sup>2,3</sup>

- Alertar para evitar o uso na pele ou couro cabeludo com lesões pré-existentes.
- Orientar para evitar o contato com os olhos, boca, nariz e vagina.
- Orientar para relatar a ocorrência de reações adversas mais graves.
- Informações adicionais para o processo de orientação do paciente estão disponíveis na versão do FTN para o usuário.

### Apêndice A - Fármacos e gestação

- Categoria de risco na gravidez: C
- Não se sabe se o fármaco atravessa a placenta. Estudos em animais não revelaram efeitos adversos sobre o feto (teratogênico ou embriocida ou outro) e não existem estudos controlados em mulheres. Usar na gravidez somente se os benefícios potenciais para a mãe justificarem os riscos para o feto.

### Apêndice B - Fármacos e amamentação

- Não se sabe se este medicamento é excretado no leite materno após aplicação tópica. Avaliar o risco benefício e usar com cautela.

### Referências

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 3 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 32. CIANOCOBALAMINA

### Apresentação <sup>1</sup>

- Solução injetável 1000 microgramas.

### Indicações <sup>2,3</sup>

- Deficiência de cobalamina.
- Anemia perniciosa.

### Contraindicações <sup>3</sup>

- Hipersensibilidade ao cobalto, hipersensibilidade à cianocobalamina (vitamina B12) ou a qualquer componente da fórmula.

### Precauções <sup>3,4</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:

- Doença arterial coronariana obstrutiva grave. Risco de infarto agudo do miocárdio ou piora da angina;
- Deficiência de folato. Pode mascarar a resposta terapêutica;
- Anemia não diagnosticada: se o ácido fólico for administrado a pacientes com anemia não diagnosticada, a cianocobalamina pode obscurecer o diagnóstico de anemia perniciosa, reduzindo as manifestações hematológicas da doença e possibilitando a ocorrência de complicações neurológicas;
- Anemia megaloblástica grave. Tratamento intenso com cianocobalamina pode aumentar

risco de hipocalcemia, trombocitose e morte súbita;

- Recém-nascidos: evitar a injeção de cianocobalamina contendo álcool benzílico como conservante. O álcool benzílico tem sido associado a toxicidade em recém-nascidos causando a Síndrome Ofegante Fatal;
- Doença precoce de Leber (atrofia do nervo óptico hereditária) devido ao risco de atrofia rápida e grave do nervo óptico relatado;
- Policitemia vera: a deficiência de vitamina B12 pode suprimir sinais de policitemia vera; tratamento pode manifestar essa condição.
- O uso intravenoso deve ser evitado devido à possibilidade de perda de toda a dose pela urina.
- Teste de pele: administrar uma dose teste via intradérmica antes da administração de vitamina B12 para detecção de sensibilidade à cianocobalamina.
- Monitorização laboratorial: realizar hematócrito, contagem de reticulócitos, vitamina B12, folato e concentrações de ferro antes do início do tratamento. Monitorar parâmetros hematológicos, quando necessário, durante a terapia.
- Alumínio: algumas preparações de cianocobalamina injetável contêm alumínio, que pode atingir níveis tóxicos com a administração parenteral prolongada se a função renal estiver comprometida. Em recém-nascidos prematuros, é necessário maior atenção pela imaturidade renal, em vista da necessidade de grandes quantidades de soluções de cálcio e fosfato, que contêm alumínio.
- Segurança e eficácia não estão estabelecidas em crianças.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (Ver Apêndice A)
- Aleitamento materno (Ver Apêndice B).

- Insuficiência hepática (Ver Apêndice D).
- Insuficiência renal (Ver Apêndice D).

### **Esquemas de administração <sup>3</sup>**

#### **Crianças**

- Deficiência de cobalamina; anemia perniciosa: 30 a 50 microgramas, via intramuscular, a cada 24 horas, por 2 ou mais semanas. Manutenção: administrações mensais de 100 microgramas.

#### **Adultos**

- Deficiência de cobalamina; anemia perniciosa: 1000 microgramas por dia, por via intramuscular, por 10 dias, ou por 3 a 7 dias, seguidos de injeções semanais por 3 a 4 semanas. Manutenção: administrações mensais de 1000 microgramas.

### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>3</sup>**

- Absorção via intramuscular: pico de concentração em até 1 h.
- Distribuição: fígado e na medula óssea. Liga-se às proteínas plasmáticas.
- Metabolismo biliar-ciclo entero-hepático.
- Excreção renal: 50% a 98%, mais rápida quando administrada pela via intravenosa.

### **Efeitos adversos <sup>3,4</sup>**

- Dor no local da injeção.
- Artralgia.
- Tontura, cefaleia.
- Insuficiência cardíaca congestiva, doença vascular periférica, edema pulmonar.
- Anafilaxia, angioedema, rash, principalmente acneiforme.
- Elevações transitórias na pressão arterial (via parenteral).

### **Interações medicamentosas <sup>3</sup>**

- Não foram encontradas interações medica-



mentos que atendessem aos critérios pré-estabelecidos para este formulário.

### **Orientações aos pacientes** <sup>3, 4</sup>

- Monitorar as concentrações séricas de potássio durante o início da terapia com cianocobalamina e administrar de potássio, se necessário para evitar hipocalemia fatal em pacientes submetidos a tratamentos intensivos para anemia megaloblástica.
- Orientar que o paciente não deve ingerir bebidas alcoólicas durante o tratamento.
- Aconselhar o paciente da necessidade de testes de acompanhamento para confirmar a adequação da terapia.
- Aconselhar os indivíduos, especialmente idosos, mulheres grávidas e lactantes, que seguem dieta vegetariana ou vegana (que não contém produtos de origem animal) a utilizar vitamina B12 regularmente por via oral.
- Ressaltar a importância de informar aos clínicos o uso de terapia concomitante existente ou prevista, incluindo medicamentos isentos de prescrição, bem como quaisquer doenças concomitantes.
- Ressaltar a importância de as mulheres informarem aos médicos a intenção de engravidar ou amamentar.
- Orientar para não ingerir bebida alcoólica durante o tratamento.

### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: C
- Apesar de não existirem estudos controlados em mulheres grávidas, cianocobalamina é uma vitamina essencial e na gravidez há recomendação de ingestão diária.

### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Excretado no leite materno, risco mínimo para o lactente. Lactantes vegetarianas devem suple-

mentar a dieta com cianocobalamina para evitar anemia megaloblástica nos lactentes.

### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Pode ser necessário diminuir intervalo entre as doses em pacientes com insuficiência hepática. Segurança e eficácia não estudadas nessa condição.

### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Excretada inalterada na urina. A resposta clínica pode ser atenuada em pacientes com insuficiência renal. Pode ser necessário aumentar a dose ou reduzir o intervalo da dose.

### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 5 European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community herbal monograph on *Cynara scolymus* L. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_\\_Community\\_herbal\\_monograph/2011/12/WC500119942.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal__Community_herbal_monograph/2011/12/WC500119942.pdf). 2011

## 33. CIPROFLOXACINO, CLORIDRATO

### Apresentação <sup>1</sup>

- Comprimidos 250 mg e 500 mg.

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde <sup>2,3,4</sup>

- Profilaxia para doença meningocócica.
- Cólera.
- Febre tifoide.
- Peste.
- Cancroide (cancro mole) – segunda escolha.
- Donovanose – segunda escolha.
- Gonorreia.
- Doenças diarreicas agudas causadas por bactérias, em quadros de disenteria e comprometimento do estado geral.

### Outras indicações <sup>5,6</sup>

- Infecções do trato respiratório inferior.
- Infecções complicadas do trato urinário.
- Infecções de pele e tecidos moles.
- Infecções intra-abdominais complicadas, em associação com metronidazol.
- Prostatite bacteriana.

### Contraindicações <sup>5,7,6</sup>

- Hipersensibilidade ao cloridrato de ciprofloxacino, ou a qualquer componente da fórmula, ou a qualquer outra quinolona.
- Pacientes com histórico de distúrbios nos tendões relacionados ao uso de quinolonas.

### Precauções <sup>6,7</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Miastenia gravis;
  - Desordens musculoesqueléticas;
  - Epilepsia e outras desordens no sistema nervoso central;
  - Neuropatia periférica;
  - Pacientes com intervalo QT prolongado ou

com fatores de risco para prolongamento do intervalo QT e torsades de pointes;

- Diarreia e colite associada ao *Clostridium difficile*;
- Crianças: aumento na incidência de distúrbios osteomusculares relacionados às articulações e/ ou tecidos adjacentes foram relatados em pacientes pediátricos;
- Reações de hipersensibilidade incluindo exantema e sinais de acometimento hepático como icterícia;
- Leite e derivados e bebidas contendo cálcio. Evitar o uso concomitante.
- Categoria de risco durante a gravidez (FDA): Categoria C (Ver apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).
- Insuficiência renal (Ver apêndice D).

### Esquemas de administração <sup>4,6,5,3</sup>

#### Crianças

- *Cólera*: 20 mg/kg (máximo 750 mg), por via oral, em dose única.
- *Doenças diarreicas agudas causadas por bactérias, em quadros de disenteria e comprometimento do estado geral*: 15 mg/kg, por via oral, de 12 em 12 horas, durante 3 dias.
- *Peste*: 20 mg/kg (máximo 500 mg), por via oral, de 12 em 12 horas, durante 10 a 14 dias.
- *Infecções complicadas do trato urinário*: 10 a 20 mg/kg (máximo 750 mg), via oral, de 12 em 12 horas, durante 10 a 21 dias.

#### Adultos

- *Profilaxia para doença meningocócica*: 500 mg, por via oral, em dose única.
- *Gonorreia*: 500 mg, por via oral, em dose única. Associar azitromicina 1 g, por via oral, em dose única.
- *Cólera (alternativo à doxiciclina)*: 1 g, por via oral, em dose única.

- *Doenças diarreicas agudas causadas por bactérias, em quadros de disenteria e comprometimento do estado geral*: 500 mg, por via oral, de 12 em 12 horas, durante 3 dias.
- *Febre tifoide*: 500 mg, por via oral, de 12 em 12 horas, durante 10 dias.
- *Peste*: 500 a 750 mg via oral, de 12 em 12 horas, durante 10 a 14 dias.
- *Cancroide (cancro mole) – segunda escolha*: 500 mg, via oral, de 12 em 12 horas, durante 3 dias.
- *Donovanose – segunda escolha*: 750 mg, via oral, de 12 em 12 horas, até a cura clínica.
- *Infecções do trato respiratório inferior; infecções de pele e tecidos moles*: 500 a 750 mg, via oral, de 12 em 12 horas, de 7 a 14 dias.
- *Infecções complicadas do trato urinário*: 250 a 500 mg, via oral, de 12 em 12 horas, de 7 a 14 dias.
- *Infecções intra-abdominais complicadas*: 500 mg, via oral, de 12 em 12 horas, durante 7 a 14 dias, em associação com metronidazol.
- *Infecções dos ossos e das articulações*: 500 a 750 mg, via oral, de 12 em 12 horas, durante 4 a 8 semanas.
- *Prostatite bacteriana crônica*: 500 mg, via oral, de 12 em 12 horas, durante 28 dias.
- Ligação às proteínas plasmáticas: 20 a 40%.
- Volume aparente de distribuição: 1,2 a 2,7 L/kg.
- Extensivamente metabolizado no fígado.
- Eliminado de 30 a 57% pelos rins, 20 a 35% nas fezes.
- Meia-vida de eliminação de 3 a 6 horas.

#### Efeitos adversos <sup>6</sup>

- Irritabilidade (5%), cefaleia (até 3%), tonturas (até 2%), depressão e transtornos psicóticos (até 1%), insônia, tremores, convulsão (menos de 1%), neuropatia periférica, aumento da pressão intracraniana, pseudotumor cerebral.
- Nasofaringite (5%), corrimento nasal e rinite em crianças (até 3%), asma (crianças 1,8%), broncoespasmos e dispneia (até 1%), edema pulmonar e embolismo pulmonar (menos de 1%).
- Diarreia (1,6% a 4,8%), vômitos (1% a 4,8%), náusea (2,5% a 4%), dor abdominal (adultos 1%; crianças 3%), dispepsia (adultos 1%; crianças 2,7%), hemorragia gastrointestinal, pancreatite, diarreia associada ao *Clostridium difficile* e alterações no paladar (até 1%), enterocolite pseudomembranosa.
- Exantema (até 1,8%), fotossensibilidade e fototoxicidade, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (até 1%).
- Aneurisma da aorta ou dissecação, parada cardiorrespiratória, infarto do miocárdio, intervalo QT prolongado, síncope, *torsades de pointes*, angina, vasculite, taquicardia e palpitações (até 1%).
- Febre (adultos 1%, crianças 2,1%), angiodema (até 1%).
- Insuficiência renal aguda, cistite hemorrágica (até 1%).
- Hiperglicemia ou hipoglicemia (até 1%).
- Reação de hipersensibilidade (até 1%).
- Hepatite e necrose hepática (até 1%).

#### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>6,7</sup>

- Absorção oral: a administração com alimentos resulta em atraso na absorção do medicamento, mas a absorção substancial não é afetada. A administração concomitante com produtos lácteos (por exemplo, leite, iogurte) e bebidas enriquecidas com cálcio pode afetar a absorção.
- Biodisponibilidade: 60 a 80%; metabolismo de primeira passagem mínimo.
- Pico de concentração é alcançado em 1 a 2 horas.

- Leucopenia (0,4%), pancitopenia (0,1%), agranulocitose, anemia aplástica, depressão da medula óssea, anemia hemolítica, trombocitopenia.
- Artralgia (menos de 1%), exacerbação da miastenia gravis, ruptura do tendão, tendinite, mialgia.

### Interações medicamentosas <sup>6</sup>

#### • *Associações contraindicadas*

- Mesoridazina tem o uso concomitante ao ciprofloxacino contraindicado porque pode aumentar o risco de prolongamento de QT e arritmias ventriculares graves.
- Tizanidina tem o uso concomitante ao ciprofloxacino contraindicado devido a um aumento no risco de hipotensão e sedação excessiva.
- *Interações de moderadas a graves:*
- Antiácidos: podem resultar na diminuição da eficácia do cloridrato de ciprofloxacino. O cloridrato de ciprofloxacino deve ser tomado duas horas antes ou seis horas depois de tomar um antiácido.
- Cálcio: pode resultar na diminuição da eficácia do cloridrato de ciprofloxacino. A administração concomitante do cloridrato de ciprofloxacino com cálcio, incluindo alimentos e bebidas, como suco de laranja fortificado com cálcio, deve ser evitada. O cloridrato de ciprofloxacino pode ser tomado duas horas antes ou seis horas após a administração destes produtos.
- Ciclosporina: pode resultar em aumento dos níveis sanguíneos de ciclosporina, perda do efeito terapêutico da ciclosporina ou elevações transitórias da creatinina sérica. Monitorar os níveis sanguíneos de ciclosporina e monitorar os sinais de rejeição em caso de transplante de órgãos.
- Cloroquina: pode resultar em aumento da excreção urinária do cloridrato de ciproflo-

xacino. Monitorar a eficácia terapêutica do cloridrato de ciprofloxacino. Considerar a administração do cloridrato de ciprofloxacino algumas horas antes da cloroquina para reduzir o efeito da cloroquina sobre a excreção do cloridrato de ciprofloxacino.

- Clozapina: pode resultar em aumento da exposição à clozapina e risco de prolongamento do intervalo QT. Reduzir a dose de clozapina a um terço da dose original, em caso de uso concomitante. Recomenda-se a monitorização contínua do eletrocardiograma se uso concomitante. Descontinuar a clozapina se o intervalo QT for superior a 500 milissegundos.
- Corticoides (betametasona, dexametasona, prednisona, hidrocortisona, metilprednisolona, fludrocortisona, triancinolona, budesonida, prednisolona, corticotropina, cosintropina, cortisona): pode resultar em aumento no risco de ruptura do tendão. Descontinuar os medicamentos se ocorrer dor ou inflamação nos tendões.
- Diclofenaco: pode resultar em aumento da concentração plasmática do cloridrato de ciprofloxacino. Monitorar os pacientes para o aumento dos eventos adversos relacionados ao cloridrato de ciprofloxacino.
- Didanosina: pode resultar em diminuição da biodisponibilidade do cloridrato de ciprofloxacino com potencial perda de sua eficácia. A didanosina deve ser administrada pelo menos duas horas depois ou seis horas antes do cloridrato de ciprofloxacino.
- Donepezila: pode resultar em aumento no risco de *torsades de pointes* e de prolongamento do intervalo QT. Recomenda-se a monitorização contínua do eletrocardiograma se uso concomitante.
- Dutasterida: pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas da dutasterida.



Monitorar o paciente para os eventos adversos relacionados a esse medicamento.

- Erlotinibe: pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas de erlotinibe. O uso concomitante deve ser evitado se possível, no entanto, se o uso concomitante for necessário, monitorar reações adversas e reduzir a dose de erlotinibe, em caso de reações graves.
- Fenitoína: pode resultar em alterações nos níveis plasmáticos de fenitoína. Monitorar as possíveis alterações nas concentrações séricas de fenitoína durante e logo após o tratamento concomitante com o cloridrato de ciprofloxacino.
- Hidroxicloroquina: pode resultar em aumento no risco de prolongamento do intervalo QT. Recomenda-se a monitorização contínua do eletrocardiograma, se uso concomitante.
- Itraconazol: pode aumentar as concentrações plasmáticas do itraconazol. A redução da dose do itraconazol e o monitoramento da sua eficácia terapêutica podem ser necessários.
- Levotiroxina: uso concomitante pode resultar na diminuição da eficácia da levotiroxina. Administrar a levotiroxina pelo menos 4 horas antes ou depois do cloridrato de ciprofloxacino.
- Metadona: pode resultar em aumento no risco de *torsades de pointes*, de prolongamento do intervalo QT e em aumento dos níveis plasmáticos de metadona. Recomenda-se a monitorização contínua do eletrocardiograma, se uso concomitante e atenção aos efeitos adversos da metadona, como depressão respiratória.
- Olanzapina: pode resultar em aumento no risco de toxicidade da olanzapina. Monitorar os pacientes para aumento dos efeitos adversos desse medicamento, como o aumento da sedação e hipotensão ortostática.
- Probenecida: pode resultar em aumento no nível sérico do cloridrato de ciprofloxacino.

Monitorar o paciente para o aumento da incidência de efeitos adversos relacionados ao cloridrato de ciprofloxacino, incluindo irritabilidade, náuseas e diarreia.

- Rasagilina: pode resultar em aumento da exposição à rasagilina (aumento de 2 vezes no nível plasmático). Não exceder a dose de 0,5 mg por dia de rasagilina, se o uso concomitante for indicado.
- Rifapentina: pode resultar na diminuição da eficácia do cloridrato de ciprofloxacino. Monitorar o paciente para a perda dos efeitos do cloridrato de ciprofloxacino, incluindo sinais ou sintomas clínicos de infecção. O aumento da dose do cloridrato de ciprofloxacino pode ser necessário.
- Sevelamer: pode resultar em diminuição da biodisponibilidade do cloridrato de ciprofloxacino. Aconselhar os pacientes a tomar o cloridrato de ciprofloxacino pelo menos 2 horas antes ou 6 horas depois de tomar o sevelamer.
- Sildenafil: uso concomitante pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas do sildenafil. Monitorização necessária.
- Sinvastatina: pode resultar em aumento no risco de miopatia ou rabdomiólise. Monitorar o paciente em busca de sinais e sintomas de miopatia ou rabdomiólise (dor muscular, sensibilidade ou fraqueza). Monitorar os níveis de creatina quinase (CK) e interromper o uso em caso de aumento acentuado nos níveis de CK, ou em caso de suspeita de miopatia ou rabdomiólise.
- Sucralfato: pode resultar em diminuição da eficácia do cloridrato de ciprofloxacino. Aconselhar os pacientes a tomar o cloridrato de ciprofloxacino pelo menos 2 horas antes ou 6 horas depois de tomar o sucralfato. Pode ser necessário monitorar a eficácia terapêutica do cloridrato de ciprofloxacino.
- Teofilina: uso concomitante pode resultar em concentrações plasmáticas elevadas de teofili-

na, prolongamento da meia-vida de eliminação e toxicidade relacionadas à teofilina (náuseas, vômitos, palpitações, convulsões). Se o uso concomitante não puder ser evitado, os níveis séricos de teofilina devem ser monitorados e realizados ajustes de dosagem.

- Varfarina: pode resultar em um aumento no risco de hemorragia. Quando possível, substituir o cloridrato de ciprofloxacino para um antibiótico com um perfil de baixo risco de sangramento. Se for necessária a utilização concomitante, recomenda-se a monitorização mais frequente do RNI do paciente.
- Zolpidem: pode resultar em aumento nas concentrações plasmáticas do zolpidem. Monitorar o paciente em caso de uso concomitante.

#### **Orientações aos pacientes <sup>6</sup>**

- Instruir o paciente a relatar sintomas de tendinite ou ruptura do tendão, especialmente os idosos em uso concomitante de corticoides.
  - Instruir o paciente a relatar sintomas de neuropatia periférica, incluindo dor, ardor, parestesia ou dormência.
  - Aconselhar o paciente a usar protetor solar, evitar bronzamentos artificiais, e evitar a exposição excessiva à luz solar, pois o medicamento pode causar fototoxicidade.
  - Instruir o paciente a relatar ocorrência de diarreia grave, reações dermatológicas (necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson), ou sintomas de hepatite.
  - Alertar o paciente para evitar tomar o medicamento com produtos lácteos (leite, iogurte) ou alimentos enriquecidos com cálcio.
  - Aconselhar o paciente a tomar o medicamento 2 horas antes ou 6 horas após o uso de antiácidos ou produtos contendo cálcio, ferro, zinco, magnésio ou alumínio.
  - Aconselhar o paciente para evitar o consumo de caféina durante o tratamento.
- Orientar para evitar atividades que exijam coordenação motora, pois o medicamento pode causar tonturas e vertigens.

#### **Aspectos farmacêuticos <sup>6, 8</sup>**

- Armazenar fechado na embalagem original e manter sob temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C. Proteger da luz e umidade.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rena9me\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rena9me_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/profissionais-de-saude/hiv/protocolos-clinicos-e-manuais>. 2015.
- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/>. Ministério da Saúde; 2017.
- 4 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. 8th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 444 p.
- 5 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 6 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

- 7 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 8 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico da Anvisa. Informação do produto. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp).2017.

## 34. CLARITROMICINA

### Apresentações <sup>1</sup>

- Comprimidos 250 mg e 500 mg.
- Cápsulas 500mg
- Suspensão oral 50mg/mL.

### Indicações <sup>2,3</sup>

- Exacerbação da infecção aguda de bronquite crônica.
- Otite média aguda.
- Infecção cutânea.
- Sinusite maxilar.
- Faringite estreptocócica.
- Doença de Lyme.
- Pneumonia adquirida na comunidade.
- Bartonelose – infecção HIV.
- Profilaxia endocardite bacteriana.
- Erradicação de *Helicobacter pylori*.

### Contraindicações <sup>2</sup>

- Hipersensibilidade à claritromicina, eritromicina ou qualquer antibiótico macrolídeo.
- Icterícia colestática e/ou disfunção hepática associada com o uso prévio de claritromicina.
- Uso concomitante de colchicina em doentes com insuficiência renal ou hepática.
- Prolongamento do intervalo QT ou arritmias ventriculares cardíacas.

### Precauções <sup>3</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Insuficiência renal grave (ver apêndice D);
  - Miastenia gravis;
  - Uso concomitante com ranitidina não é recomendado em pacientes com histórico de por-

- fria aguda ou clearance de creatinina menor que 25 mL/min;
- Porfiria aguda (evitar uso);
- Insuficiência hepática (ver apêndice C);
- Predisposição a prolongamento de intervalo QT;
- Suspeita de infecção (aumento do risco de desenvolver resistência bacteriana).
- Reações de hipersensibilidade (anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson): se ocorrerem, descontinuar o uso imediatamente.
- Desenvolvimento de diarreia durante o tratamento (considerar diagnóstico de colite pseudomembranosa).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).

### Esquemas de administração <sup>2,3</sup>

#### Crianças

- *Bartonelose – infecção HIV*: 15 mg/kg/dia, por via oral, dividida a cada 12 horas, durante pelo menos 3 meses.
- *Coqueluche*: 15 mg/kg/dia, por via oral, dividida a cada 12 horas, durante 7 dias.
- *Doença de Lyme*: 15 mg/kg/dia, por via oral, dividida a cada 12 horas, durante 14 a 21 dias.
- *Otite média aguda*: Maiores de 6 meses: 15 mg/kg/dia, por via oral, dividida a cada 12 horas, durante 10 dias.
- *Profilaxia de endocardite bacteriana*: 15 mg/kg, por via oral, em dose única, de 30 a 60 minutos antes do procedimento.
- *Pneumonia adquirida na comunidade*: Maiores de 6 meses: 15 mg/kg/dia, por via oral, dividida a cada 12 horas, durante 7 a 14 dias.

- *Infeção por micobacterioses atípicas (Mycobacterium avium)*: 7,5 a 15 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas, associada a outros antimicrobianos.
- *Sinusite maxilar; Faringite estreptocócica*: Infecções de pele e tecidos moles: Maiores de 6 meses: 15 mg/kg/dia, por via oral, dividida a cada 12 horas, durante 10 dias.
- Pico de concentração sérica: 2 a 3 horas.
- Metabolizado pelo fígado.
- Meia-vida de eliminação: 2 a 4 horas, para dose de 250 mg a cada 12 horas; 5 a 7 horas, para dose de 500 mg a cada 12 horas.
- Eliminado pelos rins.

#### Adultos

- *Bartonelose – infecção HIV*: 500 mg por via oral, a cada 12 horas, durante pelo menos 3 meses.
- *Coqueluche*: 500 mg, por via oral, a cada 12 horas, durante 7 dias.
- *Exacerbação da infecção aguda de bronquite crônica*: 250 a 500 mg, por via oral, duas vezes ao dia, durante 7 a 14 dias.
- *Profilaxia endocardite bacteriana*: 500 mg, por via oral, de 30 a 60 minutos antes do procedimento.
- *Pneumonia adquirida na comunidade; infecções de pele e tecidos moles*: 250 mg, por via oral, a cada 12 horas, durante 7 a 14 dias.
- *Infeção por micobacterioses atípicas (Mycobacterium avium)*: 500 mg, por via oral, a cada 12 horas, em associação com outros antimicrobianos.
- *Erradicação de Helicobacter pylori*: 500 mg, por via oral, a cada 12 horas, em associação com omeprazol 20 mg e amoxicilina 1 g ou metronidazol 500 mg, ambos por via oral, a cada 12 horas, durante 14 dias.
- *Doença de Lyme*: 500 mg, por via oral, a cada 12 horas, durante 14 a 21 dias.
- *Sinusite maxilar*: 500 mg, por via oral, a cada 12 horas, durante 14 dias.
- *Faringite estreptocócica*: 250 mg, por via oral, a cada 12 horas, durante 10 dias.

#### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes<sup>2</sup>

- Presença de alimento reduz a velocidade da absorção, mas não sua extensão.

#### Efeitos adversos<sup>2</sup>

- Prolongamento do intervalo QT (menos de 1%).
- Reação de hipersensibilidade grave, anafilaxia.
- Dor abdominal (1 a 7,5%), diarreia (1,6 a 15%), desordem de sabor (0,4 a 18,9%), indigestão (mais de 3,8%), náusea (3 a 28,3%), vômito (1 a 24,5%) e diarreia por *Clostridium difficile*.
- Cefaleia (> 9%).
- Púrpura de Henoch-Schönlein, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.
- Hepatite, insuficiência hepática.

#### Interações medicamentosas<sup>2</sup>

- *Interações de moderadas a graves*
  - Acenocumarol: pode resultar em aumento do tempo de protrombina ou Razão Normalizada Internacional (RNI), com aumento do risco de hemorragia. Monitorar sinais e sintomas de sangramento.
  - Alfentanila: pode aumentar os níveis plasmáticos da alfentanila. Monitorar sinais e sintomas do paciente.
  - Alprazolam, diazepam, midazolam: podem ter sua toxicidade aumentada (depressão do sistema nervoso central, ataxia e letargia). Pode ser necessário reduzir a dose do benzodiazepínico (entre 50 e 75%) após dois a quatro dias de uso concomitante.
  - Anlodipino: pode aumentar a exposição ao anlodipino e levar a hipotensão.
  - Atazanavir: pode aumentar a exposição à cla-



ritromicina e aumentar os riscos de cardiotoxicidade.

- Atorvastatina, lovastatina, sinvastatina, pravastatina: pode ocorrer aumento do risco de miopatia e rabdomiólise. Muita cautela no uso concomitante com atorvastatina. Acompanhar níveis de creatinaquinase e sinais e sintomas de miopatia e rabdomiólise.
- Bepridil, disopiramida, fluconazol, gemifloxacino, quinidina, pimozida, ranolazina, tioridazina, ziprasidona: pode resultar em cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*, parada cardíaca). Monitorar prolongamento do segmento QT no eletrocardiograma e níveis plasmáticos dos fármacos citados.
- Bromocriptina: pode ter suas concentrações plasmáticas aumentadas. Monitorar concentrações plasmáticas de bromocriptina.
- Carbamazepina: diminuição da exposição à claritromicina; aumento da exposição à carbamazepina.
- Ciclosporina: risco aumentado de toxicidade (disfunção renal, colestase e parestesia). Realizar concentrações plasmáticas de ciclosporina, ajustar a dose se necessário e monitorar sinais e sintomas de toxicidade por ciclosporina.
- Cilostazol: pode aumentar a exposição sistêmica ao cilostazol. Monitorar toxicidade do cilostazol.
- Cisaprida: pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT
- Colchicina: pode haver aumento das concentrações plasmáticas de colchicina e de sua toxicidade.
- Darunavir, delavirdina, lopinavir, ritonavir, tipranavir: pode ocorrer aumento das concentrações plasmáticas de claritromicina. Monitorar pacientes quanto aos efeitos adversos da claritromicina. Monitorar função renal. Em pacientes com depuração de creatinina endógena (DCE) entre 30 e 60 mL/minuto, reduzir a dose de claritromicina em 50%; em pacientes com DCE menor que 30 mL/minuto, reduzir a dose em 75%.
- Digoxina: pode resultar em toxicidade da digoxina (náusea, vômito e arritmias). Uso concomitante deve ser evitado, mas se este for necessário, monitorar níveis séricos de digoxina e considerar diminuição da dose.
- Diltiazem: pode aumentar a exposição ao diltiazem.
- Donepezila: maior risco de prolongamento do intervalo QT e *torsades de pointes*.
- Efavirenz: pode diminuir a exposição à claritromicina e aumentar a exposição ao efavirenz. Considerar o uso de outro antibiótico macrolídeo, como azitromicina.
- Ergotamina e análogos: pode ocorrer aumento do risco de ergotismo agudo (náusea, vômito, isquemia vasoespática).
- Estrogênios: podem ter aumentadas suas concentrações plasmáticas. Observar sinais e sintomas desse aumento (hipertensão, cefaleia, tromboembolismo, depressão, ganho de peso, retenção de líquidos, dor abdominal aguda, flatulência ou distensão abdominal por gases).
- Etravirina: pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de etravirina e redução das concentrações plasmáticas de claritromicina, devido à inibição e indução, respectivamente, do metabolismo mediado por CYP3A4.
- Fenitoína: aumento do risco de toxicidade (ataxia, hiperreflexia, nistagmo e tremor). Monitorar as concentrações plasmáticas da fenitoína.
- Fentanila: pode ter os efeitos opioides intensificados ou prolongados (depressão do sistema nervoso central, depressão respiratória). Pode ser necessário ajustar dose da fentanila.

- Felopidino: pode aumentar a exposição ao felopidino.
- Fluoxetina: pode resultar em delírios e psicose. Evitar uso concomitante.
- Glibenclamida: pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas de glibenclamida e do risco de hipoglicemia.
- Glipizida: pode aumentar o risco de hipoglicemia. Usar com precaução, especialmente em diabéticos com insuficiência renal moderada. Considerar monitoramento adicional de glicemia.
- Hexobarbital: possível aumento dos níveis séricos de hexobarbital.
- Hidroxicloroquina e agentes que prolongam intervalo QT: aumento do risco de prolongamento do intervalo QT.
- Indinavir: pode ocorrer aumento nas concentrações de claritromicina e/ou indinavir. Cautela em caso de uso concomitante.
- Itraconazol: pode aumentar as concentrações e toxicidade de ambos. Aumento do risco de prolongamento do intervalo QT.
- Inibidores seletivos do CYP3A4 (lurasidona, silodosina, cabazitaxel): podem resultar em um aumento da exposição aos mesmos.
- Linezolida: pode causar aumento da exposição à linezolida.
- Meroridazina: aumento do risco de prolongamento do intervalo QT.
- Nevirapina: pode diminuir a concentração de claritromicina. Utilizar outro antimicrobiano, como azitromicina.
- Nifedipino: pode resultar em aumento do risco de hipotensão, bradicardia e lesão renal aguda.
- Oxicodona: pode levar a um aumento da concentração plasmática de oxicodona e diminuir seu clearance.
- Paroxetina: aumento do risco de síndrome serotoninérgica (hipertensão, hipertermia, mioclonus, mudanças do estado mental) e de prolongamento do intervalo QT. Monitorar o paciente e considerar a redução da dose da paroxetina.
- Prednisona e metilprednisolona: aumento do risco de sintomas psicóticos. Monitorar o comportamento do paciente. Considerar uso de outro antibiótico.
- Repaglinida: pode aumentar a concentração plasmática de repaglinida. Ajuste de dose da repaglinida pode ser necessário. Monitorar concentração de glicose.
- Rifabutina: pode resultar em aumento da exposição à rifabutina, bem como concentrações plasmáticas reduzidas de claritromicina e aumento do risco de uveítes.
- Rifapentina: pode resultar na diminuição da exposição à claritromicina, com potencial perda de eficácia.
- Rivaroxabana: pode aumentar exposição à rivaroxabana.
- Saquinavir: este fármaco pode ter seus níveis séricos aumentados; pode haver prolongamento do intervalo QT.
- Tacrolimo: este pode ter sua toxicidade aumentada (nefrotoxicidade e hiperglicemia) e aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT. Reduzir dose do tacrolimo, se necessário.
- Tolterodina: pode ter a biodisponibilidade aumentada em indivíduos com atividade deficiente do citocromo P450 2D6 e aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT.
- Trazodona: o uso concomitante pode aumentar os níveis plasmáticos da trazodona e causar prolongamento do intervalo QT.
- Varfarina: pode aumentar o risco de sangramento. Monitorar tempo de protrombina. Pode ser necessário ajustar dose da varfarina.
- Venorelbina: o uso concomitante pode aumentar a exposição à venorelbina.

- Verapamil: aumento da exposição ao verapamil, com aumento do risco de hipotensão e/ou bradicardia. Monitorar paciente e ajustar a dose do verapamil.
- Vimblastina: aumento da exposição à vimblastina, e maior risco de efeitos tóxicos (hematológicos ou gastrointestinais). O ajuste de dose da vimblastina pode ser necessário.
- Zidovudina: pode resultar em diminuição da concentração de zidovudina. A administração dos dois medicamentos deve ser feita com intervalo de, no mínimo, duas horas.

#### Orientações aos pacientes<sup>2</sup>

- Aconselhar o paciente a relatar imediatamente sinais/sintomas de hepatotoxicidade ou diarreia associada ao *Clostridium difficile* (diarreia grave, aquosa, ou com sangue).

#### Apêndice A - Fármacos e gestação

- Categoria de risco na gravidez: C
- Atravessa a placenta. Somente utilizar durante a gravidez se for claramente necessário, sem alternativa terapêutica.

#### Apêndice B - Fármacos e amamentação

- Usar com cautela. Risco ao lactente não pode ser descartado. Avaliar os benefícios poten-

ciais à mãe contra os riscos potenciais de efeito adverso ao lactente.

#### Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática

- Hepatotoxicidade grave e algumas vezes fatais foram reportadas. Descontinuar terapia se houver suspeita do quadro clínico.

#### Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal

- Comentário: Em caso de insuficiência renal grave, com ou sem insuficiência hepática, pode ser necessário ajuste de dose. Em pacientes com depuração de creatinina inferior a 30 mL/minuto, recomenda-se a dose de 500 mg, por via oral, uma vez ao dia.

#### Referências

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 3 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 35. CLOMIPRAMINA, CLORIDRATO

#### Apresentações<sup>1</sup>

- Comprimidos 10 mg e 25 mg.

#### Indicações<sup>2,3,4</sup>

- Transtorno obsessivo-compulsivo.
- Transtorno de pânico.
- Transtorno depressivo maior.
- Dor crônica.
- Esquizofrenia paranoide.

#### Contraindicações<sup>4,3</sup>

- Hipersensibilidade ao cloridrato de clomipramina, antidepressivos tricíclicos ou outros componentes da formulação.
- Uso de inibidores da monoamina oxidase (IMAO), incluindo linezolida e azul de metileno – troca de um IMAO pelo tricíclico ou vice-versa, deve guardar o intervalo mínimo de 15 dias.

- Na recuperação imediata do infarto agudo do miocárdio.
- Porfiria aguda.
- Fase maníaca do transtorno bipolar.
- Arritmias e bloqueio atrioventricular.

### **Precauções** <sup>2, 3, 4</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Doenças cardiovasculares;
  - Associação com fármacos serotoninérgicos;
  - Eletroconvulsoterapia, convulsões;
  - Hipertermia;
  - Toxicidade hematológica;
  - Síndrome neuroléptica maligna;
  - Elevação de pressão intraocular, glaucoma de ângulo estreito;
  - Episódio maníaco no transtorno bipolar;
  - Esquizofrenia, psicoses;
  - Retenção urinária;
  - Cirurgia com anestesia geral;
  - Síndrome de abstinência por retirada abrupta.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).
- Dano hepático grave ou fatal (ver Apêndice C).
- Insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Idosos (ver Apêndice E).

### **Esquemas de administração** <sup>4, 3</sup>

#### **Crianças maiores de 10 anos**

- *Transtorno obsessivo-compulsivo; dor crônica:* Iniciar com 25 mg, por via oral, por dia. Ajustar gradualmente até o máximo de 3 mg/kg/dia ou 200 mg/dia.

#### **Adultos**

- *Transtorno obsessivo-compulsivo, esquizofrenia paranoide:* Iniciar com 25 mg, por via oral, por dia. Ajustar gradualmente durante as duas primeiras semanas até o máximo de 100 mg/dia. Se necessário, aumentar as doses nas semanas seguintes até o máximo de 250 mg/dia.

- *Transtorno de pânico:* 25 a 75 mg, por via oral por dia. Dose máxima de 200 mg/dia.
- *Transtorno depressivo maior:* Iniciar com 75 mg, por via oral, por dia, divididos em 3 tomadas. Ajustar a dose gradualmente na faixa de 100 a 250 mg/dia.
- *Dor crônica:* Entre 100 a 250 mg, por via oral, por dia. Ajustar de acordo com a tolerância e resposta clínica.

### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes** <sup>4</sup>

- Biodisponibilidade 20% a 78%.
- Pico da concentração em 4,7 horas.
- Ligação às proteínas 97%.
- Metabolismo hepático, com expressivo efeito de primeira passagem. Metabólito ativo desmetilclomipramina.
- Excreção renal 51% a 60%, fecal 24% a 32%.
- Meia-vida de eliminação 32 horas.

### **Efeitos adversos** <sup>4</sup>

- Parada cardíaca, prolongamento de intervalo QT, síncope (2%), taquicardia (2% a 4%), palpitação (4%), hipotensão ortostática (4% a 6%).
- Exantema (8%), prurido (6%), rubor (7% a 8%), diaforese (9% a 29%), descoloração.
- Síndrome de secreção inadequada de HAD, hiperglicemia, hipertermia, galactorreia (4%), perda de peso (5% a 7%), ganho de peso (18%).
- Náusea (33%), vômito (7%), diarreia (13%), flatulência (6%), constipação (22% a 47%), indigestão (13% a 22%), diminuição do apetite (12% a 22%), aumento do apetite (11%), xerostomia (63% a 84%), alteração do paladar (4% a 8%).
- Agranulocitose, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia.
- Hepatotxicidade (1% a 3%), hepatite alérgica.



- Fratura óssea, mialgia (13%), hipertonia muscular (4%).
  - Síndrome serotoninérgica, convulsões (0,7%), mioclonia (13%), déficit da performance psicomotora, movimentos espasmódicos (7%), síndrome de Gilles de la Tourette, nervosismo (2% a 18%), vertigem (1%), cefaleia (28% a 52%), insônia (11% a 25%), tonturas (41% a 54%), transtornos do sono (4% a 9%), sonolência (46% a 54%), tremor (33% a 54%), déficit cognitivo, distúrbios do pensamento (1%), parestesia (9%).
  - Glaucoma de ângulo estreito, visão anormal (7% a 18%).
  - Tinido (4% a 6%).
  - Depressão (até 5%), pensamentos suicidas, suicídio, ataques de pânico, comportamento agressivo, ansiedade (9%), mania, delírio, alucinação.
  - Infecção do trato urinário (6%), retenção urinária (7%), transtornos urinários (14%).
  - Transtornos de ejaculação (6% a 42%), disfunção erétil (20%), transtorno do orgasmo, alteração da libido (21%), anormalidades dos espermatozoides.
  - Broncoespasmo (2% a 7%), faringite (14%).
  - Síndrome de abstinência, fadiga (35% a 39%), febre (4%).
- Atomexetina pode ter a concentração plasmática aumentada. Ajustar a dose de atomexetina.
  - Clonidina em uso com cloridrato de clomipramina pode levar à diminuição dos efeitos destes fármacos. Monitorar a pressão arterial e, se necessário, ajustar a dose da clonidina.
  - Dicumarol, femprocumona, acenocumarol, agentes anticoagulantes podem ter seus efeitos potencializados. Nos pacientes com terapia anticoagulante oral, o tempo de protrombina ou o RNI devem ser cuidadosamente monitorizados. Ajustes de dose dos anticoagulantes podem ser necessários.
  - Enalapril e fluvoxamina aumentam a toxicidade do cloridrato de clomipramina. Monitorar sinais de toxicidade e redução de dose pode ser necessária.
  - Hidroxicloroquina, donepezila, trifluoperazina pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT e *torsades de pointes*. Orienta-se monitoramento do eletrocardiograma.
  - Ioimbina aumenta o risco de hipertensão. Monitorar a pressão arterial.
  - Modafinila e ácido valproico aumentam os níveis do cloridrato de clomipramina. Monitorar sinais de toxicidade à clomipramina. Doses reduzidas de clomipramina podem ser necessárias.
  - Olanzapina concomitante com clomipramina pode levar a convulsões. Precaução no uso concomitante e escolha de outro agente com menor potencial convulsivo.
  - Peginterferona alfa-2b pode aumentar a toxicidade do cloridrato de clomipramina, por elevação da concentração plasmática. Pode ser necessário reduzir a dose do cloridrato de clomipramina.
  - S-adenosimetionina pode resultar no aumento do risco de síndrome serotoninérgica. Iniciar ambos os fármacos em baixas doses e

#### **Interações medicamentosas<sup>4</sup>**

- Associações contraindicadas
  - Grepafloxacino e mesoridazina tem o uso concomitante ao cloridrato de clomipramina contraindicado, pois pode aumentar o risco de cardiotoxicidade e prolongamento do intervalo QT, levando à grave arritmia ventricular.
- Interações de moderadas a graves:
  - Anti-inflamatórios não-esteroides podem resultar em aumento do risco de sangramentos, incluindo hemorragias intracranianas. Deve-se monitorar sinais de sangramento.

ajustar gradualmente com base na tolerância e resposta clínica.

- Simpatomiméticos de ação direta em o uso concomitante pode levar a hipertensão, arritmia cardíaca e taquicardia. Monitorar atentamente os efeitos cardiovasculares e considerar a redução da dose dos simpatomiméticos.

### **Orientações aos pacientes** <sup>4,3</sup>

- Orientar para evitar uso de bebidas alcoólicas.
- Recomendar a ingestão após a alimentação para prevenir irritação gástrica.
- Alertar que pode afetar a capacidade de realizar atividades que exigem atenção e coordenação motora como operar máquinas e dirigir.
- Alertar para não suspender o uso de maneira repentina.
- Alertar para o risco de tendências suicidas e informar o paciente, familiares e cuidadores para reportar alterações de comportamento.
- Alertar sobre o risco de convulsões associadas ao uso do fármaco e reportar imediatamente ao médico.
- Alertar sobre as possíveis interações com medicamentos, alimentos, e drogas de abuso.
- Informar sobre a incidência de disfunções sexuais associadas ao fármaco.
- Alertar as mulheres para informarem aos médicos se estão ou planejam estar grávidas e sobre amamentação.
- Alertar pacientes em uso de outros fármacos serotoninérgicos a reportar sinais e sintomas de síndrome serotoninérgica.

### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: Atravessa a placenta. Possíveis sintomas de abstinência como nervosismo, tremores, convulsões, em neonatos cujas mães utilizaram o fármaco durante a gestação. Usar na gravidez somente se os benefícios poten-

ciais para a mãe justificarem os riscos para o feto. Evitar o uso no terceiro trimestre da gestação sempre que possível.

### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Distribuído no leite materno. Risco ao lactente não pode ser descartado. Recomenda-se descontinuar o medicamento ou a amamentação, após considerar a importância do medicamento para a lactante.

### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Usar com cautela em pacientes com doença hepática grave. Monitorar periodicamente a concentração de enzimas hepáticas.

### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: Uso com precaução em pacientes com doença renal grave.

### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Evitar o uso em pacientes idosos, devido ao risco aumentado de efeitos anticolinérgicos (boca seca, constipação, distúrbio visual), cardiovasculares, hipotensão ortostática e sedativos. Iniciar o tratamento com a menor dose possível.

### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017 .pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National For-

mulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.

3 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

4 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 36. CLONAZEPAM

### Apresentação <sup>1</sup>

- Solução oral 2,5 mg/mL.

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde <sup>2,3</sup>

- Vertigem aguda.
- Transtornos agudos de ansiedade.
- Epilepsia – crises de ausência, crises tônico-clônicas generalizadas primárias ou secundárias, crises tônicas, crises clônicas, crises focais, crises mioclônicas, mioclonias e movimentos anormais associados.

### Outras indicações <sup>4</sup>

- Distúrbios do pânico.

### Contraindicações <sup>4,5,6</sup>

- Hipersensibilidade ao clonazepam ou outros benzodiazepínicos.
- Glaucoma de ângulo fechado.
- Coma.
- Uso abusivo de álcool e de drogas.
- Depressão respiratória.
- Insuficiência hepática (ver apêndice C).

### Precauções <sup>4,6</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Etilismo;
  - Pacientes com história de dependência de drogas;
  - Porfiria;
  - Pacientes com terapia de longo prazo e altas doses: retirada gradual recomendada;
  - Pacientes com neuroses depressivas ou rea-

- ções psicóticas sem ansiedade proeminente;
- Atividades que exigem desempenho cognitivo e motor (por exemplo, operar máquinas ou direção de veículo a motor).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).
- Insuficiência renal (ver apêndice D).
- Idosos (ver apêndice E).

### Esquemas de administração <sup>2,4,3</sup>

#### Crianças (2 a 12 anos)

- *Epilepsia*: Iniciar com 0,01 mg/kg/dia, por via oral, dividido em 1 a 2 administrações por dia. Escalonar 0,1 a 0,2 mg/kg/dia/semana. Dose máxima de 10 mg/dia.

#### Adultos

- *Epilepsia*: Iniciar com 0,25 mg/dia, por via oral, dividido em 1 a 2 administrações por dia. Escalonar 0,25 mg/dia/semana. Dose máxima de 10 mg/dia.
- *Vertigem aguda*: 2 a 6 mg, por via oral, por dia.
- *Transtornos agudos de ansiedade*: 0,25 a 0,5 mg, por via oral.
- *Distúrbios do pânico*: Iniciar com 0,25 mg, por via oral, de 12 em 12 horas, durante 3 dias. Seguido de aumento para 1 mg/dia. A dose de manutenção pode ser aumentada em 0,125 a 0,25 mg, a cada 3 dias até o máximo de 1 mg a 4 mg/dia.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>4</sup>

- Absorção oral: 90%.

- A resposta terapêutica tem início entre 20 e 40 minutos.
- A duração da ação é de 6 a 12 horas.
- Pico de concentração: entre 1 e 4 horas.
- Ligação às proteínas plasmáticas: 85%.
- Volume de distribuição: 3,2 L/kg.
- Altamente metabolizado no fígado, via CYP3A.
- Eliminado pelos rins: 0,5% a 1%.
- Meia-vida de eliminação: 30 a 40 horas.

#### **Efeitos adversos** <sup>4</sup>

- Sonolência (37% a 50%), ataxia (5% a 30%), vertigem (8%), distúrbios de coordenação (6%), amnésia (4%), redução da habilidade intelectual e disartria (2%), epilepsia, disdiadococinesia, cefaleia, confusão, afonia, tremor.
- Problemas de comportamento (25%), depressão (7%), histeria, nervosismo (3%), alucinações, comportamento hiperativo, desordens psicóticas, pensamentos suicidas.
- Fadiga (7%), sinais e sintomas de abstinência.
- Mialgia (4%), hipotonia muscular.
- Palpitação.
- Hirsutismo, perda de cabelo, exantema.
- Exacerbação de porfiria intermitente aguda.
- Síndrome da boca ardente, constipação, diarreia, gastrite, perda de apetite, náusea, aumento de peso, xerostomia.
- Trombocitopenia.
- Hepatomegalia, hepatotoxicidade.
- Diplopia, nistagmo, retinopatia.
- Incontinência urinária.
- Aumento ou redução da libido, puberdade precoce.
- Dispneia, epistaxe, rinorreia, depressão respiratória, infecção respiratória alta (8%).

#### **Interações medicamentosas** <sup>4</sup>

- *Interações de moderadas a graves:*
- Amiodarona: risco aumentado de toxicidade

- (confusão, fala arrastada, enurese). Observar sinais de intoxicação (sedação, tontura, ataxia, fraqueza, rebaixamento cognitivo e motor, fala arrastada, enurese). Se presentes, reduzir a dose de clonazepam.
- Analgésicos opioides (ex: meperidina, codeína, morfina e fentanila), barbitúricos (ex.: primidona, pentobarbital, fenobarbital, tiopental): risco de depressão respiratória aditiva, que deve ser monitorada com o uso combinado desses medicamentos. Monitorar sinais e sintomas de toxicidade como sedação, tontura e confusão. Pode ser necessário reduzir a dose de um ou de ambos os medicamentos.
  - Carbamazepina, nevirapina, teoflina: podem diminuir a concentração plasmática do clonazepam. Monitorar os níveis de clonazepam quando esses medicamentos forem adicionados, descontinuados ou quando a dose for modificada. O controle da convulsão deve ser monitorado. Pode ser necessário aumento na dose do clonazepam.
  - Desipramina: o uso concomitante pode reduzir a sua efetividade. Pode ser necessário aumentar doses de desipramina se houver adição do clonazepam e, inversamente, a dose de desipramina deve ser reduzida após interrupção do uso do clonazepam.
  - *Ginkgo biloba*: pode resultar em redução da efetividade do anticonvulsivante. O uso concomitante deve ser evitado em pacientes com epilepsia. Se ocorrer convulsão pela primeira vez ou recorrência em pacientes com controle anticonvulsivante prévio, questione sobre o uso de *Ginkgo biloba*. Se for possível, deve ser testada a existência da neurotoxina 4'-O-metilpiridoxina.
  - Orlistat: pode resultar em eficácia reduzida do anticonvulsivante. Monitorar a frequência e a severidade das convulsões.
  - Ritonavir: aumento da concentração plasmá-



tica de clonazepam e potencial toxicidade associada (sedação excessiva, confusão). Avaliar sinais e sintomas de toxicidade. Pode ser necessário reduzir a dose de clonazepam.

#### **Orientações aos pacientes** <sup>4, 6</sup>

- Alertar que pode afetar a capacidade de realizar atividades que exigem atenção e coordenação motora como operar máquinas e dirigir.
- Alertar os pacientes que esse medicamento pode causar salivação excessiva, ataxia, tontura, bloqueio cognitivo, piora da epilepsia, sonolência, nervosismo e depressão respiratória.
- Orientar para não ingerir bebidas alcoólicas.
- Informar aos usuários em longo prazo sobre os riscos de suspender tratamento abruptamente.
- Alertar ao paciente para tomar o medicamento como prescrito, não aumentando a dose ou o tempo de duração do tratamento, a menos que seja instruído pelo médico.
- Informar sobre os riscos potenciais de dependência psíquica.
- Instruir os pacientes sobre a importância de informar ao médico o uso concomitante de outros tratamentos, incluindo prescrições e medicamentos de venda livre, e doença concomitante, particularmente depressão.
- Informar mulheres em idade fértil quanto aos riscos e aconselhar a comunicação quanto a possibilidade de gravidez e de amamentação.

#### **Aspectos farmacêuticos** <sup>7</sup>

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

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: D
- Comentário: Atravessar a placenta. A teratogenicidade com clonazepam não foi confirmada, no entanto, outros benzodiazepínicos

demonstraram teratogenicidade potencial. Uso não recomendado. Se a paciente engravidar durante o tratamento, recomenda-se descontinuar o fármaco, considerando as possíveis consequências para o feto.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Distribuído no leite materno. Devido à falta de informação de segurança, recomenda-se avaliar o risco benefício e descontinuar o tratamento ou a amamentação, após considerar a importância do medicamento para a lactante.
- Recomenda-se cautela para as mulheres que necessitam de terapia crônica de clonazepam para o controle de convulsões.
- Monitorar sedação, dificuldade de alimentação ou ganho de peso adequado e atraso no desenvolvimento do lactente.

#### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Contraindicado em comprometimento hepático significativo. Pode precipitar coma. Deve-se iniciar o tratamento com a menor dose preconizada. Monitorar a função hepática periodicamente durante a terapia de longo prazo com clonazepam.

#### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: A eliminação de metabólitos pode ser reduzida. Usar com cautela. Na insuficiência renal grave, iniciar terapia com a menor dose preconizada.

#### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Evitar o uso em pacientes idosos devido ao aumento da sensibilidade e aumento do risco de comprometimento cognitivo, delírio, quedas e fraturas.

## Referências

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017 .pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Acolhimento à demanda espontânea: queixas mais comuns na Atenção Básica. Ministério da Saúde, editor. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/acolhimento\\_demanda\\_espontanea\\_queixas\\_comuns.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/acolhimento_demanda_espontanea_queixas_comuns.pdf). 2012. p. 290.
- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria conjunta SAS/SCTIE/MS no 17, de 21 de junho de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>. 2018.
- 4 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 5 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 6 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 7 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico da Anvisa. Informação do produto. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp). 2017.

## 37. CLORETO DE SÓDIO

### Apresentações<sup>1</sup>

- Solução injetável 0,9% (0,154 mEq/mL) e 20% (3,4 mEq/mL).
- Solução nasal 0,9% (9 mg/mL)

### Indicações<sup>2</sup>

- Estabelecimento de fluido e eletrólitos.
- Reposição de água e eletrólitos em caso de alcalose metabólica de grau moderado, em carência de sódio.
- Diluente para medicamentos.

### Outras indicações<sup>3</sup>

- Irrigação geral.
- Irritação nasal.

### Contraindicações<sup>2</sup>

- Hipernatremia, retenção hídrica e hiperclorêmia.

### Precauções<sup>2</sup>

- Usar com cautela em casos de:
  - Hipertensão;
  - Insuficiência cardíaca congestiva;
  - Pré-eclâmpsia;
  - Insuficiência renal grave;
  - Edema pulmonar;
  - Obstrução do trato urinário;
  - Pacientes recebendo corticoides, corticotropina ou medicamentos que possam causar retenção de sódio.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (Apêndice A)
- Idosos (Apêndice E).

### Esquemas de administração<sup>3</sup>

- Estabelecimento de fluido e eletrólitos; reposição de água e eletrólitos em caso de alcalose metabólica de grau moderado, em

carência de sódio; diluente para medicamentos.

- A dosagem deve ser adaptada de acordo com as necessidades de líquidos e eletrólitos de cada paciente.
- O preparo e administração da solução parenteral devem obedecer à prescrição, precedida de criteriosa avaliação, pelo farmacêutico, da compatibilidade físico-química e das interações medicamentosas que possam ocorrer entre os seus componentes.
- Irrigação geral
- Use conforme necessário para irrigação. Siga as recomendações do fabricante quando usado como diluente ou veículo para outros medicamentos.
- Irrigação nasal
- Aperte a ponta do frasco duas vezes em cada narina, sempre que necessário. Para gotas nasais, coloque 2 a 4 gotas em cada narina a cada 2 horas, conforme necessário.

### **Efeitos adversos<sup>3</sup>**

- Insuficiência cardíaca congestiva, flebite, trombose venosa.
- Extravasamento no local da injeção, reação no local da injeção.
- Hipercalcúria, hipernatremia, hipervolemia, sobreidratação.
- Coagulação intravascular disseminada.
- Irritação ocular.
- Nefrotoxicidade.
- Necrose de útero.
- Distúrbio respiratório.
- Febre.

### **Interações medicamentosas<sup>3</sup>**

- Não foram encontradas interações medicamentosas que atendessem aos critérios pré-estabelecidos para este formulário.

### **Orientações aos pacientes<sup>3</sup>**

- Orientar o paciente a informar sobre terapias ou quaisquer outras doenças concomitantes.
- Orientar que avaliações clínicas e determinações laboratoriais periódicas são necessárias para monitorar mudanças no balanço de fluido, concentrações eletrolíticas e balanço ácido-base durante a terapia parenteral prolongada, ou sempre que a condição do paciente demonstrar necessidade de tais avaliações.

### **Aspectos farmacêuticos<sup>2</sup>**

- O produto deve ser armazenado em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C.
- Não armazenar as soluções parenterais adicionadas de medicamentos.
- Antes de serem administradas, as soluções parenterais devem ser inspecionadas visualmente para se observar a presença de partículas, turvação na solução, fissuras e quaisquer violações na embalagem primária.

### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: Não se sabe se o fármaco atravessa a placenta. Estudos em animais não revelaram efeitos adversos sobre o feto (teratogênico ou embriocida ou outro) e não existem estudos controlados em mulheres. Usar na gravidez somente se os benefícios potenciais para a mãe justificarem os riscos para o feto. Usar com cautela.

### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: No caso da administração de soluções parenterais de grande volume, em pacientes idosos, pode ser necessário reduzir volume e a velocidade de infusão, para evitar a sobrecarga circulatória, especialmente em pacientes com insuficiência cardíaca e renal.

## Referências

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017 .pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico da Anvisa. Informação do produto. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp). 2017.
- 3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 38. CLOREXIDINA, DIGLICONATO

### Apresentações <sup>1</sup>

- Solução bucal 0,12%.
- Solução para uso tópico 2% a 4%

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde <sup>2</sup>

- Limpeza, antissepsia e desinfecção de pele antes de procedimento cirúrgico e no tratamento de feridas.

### Outras indicações <sup>3, 4, 5</sup>

- Limpeza e antissepsia das mãos de cirurgiões e outros profissionais de saúde.
- Gengivite.

### Contraindicações <sup>3, 4, 5</sup>

- Hipersensibilidade ao digliconato de clorexidina ou a algum dos componentes da formulação.
- Não aplicar na pele de neonatos.
- Não aplicar a solução degermante em pele de bebês, salvo sob indicação médica (aumento da absorção sistêmica e irritação excessiva da pele).
- Não aplicar a solução degermante nas cavidades do corpo.

### Precauções <sup>3, 4, 5</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Soluções aquosas (susceptíveis à contaminação microbiana).

- Soluções alcoólicas (são inflamáveis).
- Antes de diatermia (soluções aquosas não são adequadas para este uso).
- Segurança e eficácia não foram estabelecidas em indivíduos com menos de 18 anos de idade.
- Evitar o uso na preparação pré-operatória da pele da cabeça e face.
- Evitar o uso na punção pré-lombar.
- Evitar contato com meninges, cérebro, olhos e ouvidos.
- Evitar contato da solução degermante com a boca, mucosas e feridas abertas.
- Seringas e agulhas que foram imersas em soluções de clorexidina devem ser completamente limpas com água ou soro fisiológico estéreis, antes do uso.
- Não realizar procedimentos de eletrocauterização antes que a solução seque.
- Evitar a aplicação em áreas com pêlos, pois a solução pode demorar para secar.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (todos os trimestres) (ver apêndice A).

### Esquemas de administração <sup>2, 4, 5, 3</sup>

#### Adulto

- *Gengivite*: Utilizar 15 mL de solução 0,12%, em bochechos de 30 segundos, 2 vezes ao dia (pela manhã e à noite), após escovação e uso de fio dental.
- Limpeza de próteses bucais removíveis: após escovação: enxaguar a prótese com



solução a 0,12%, 2 vezes ao dia, após a escovação bucal.

- *Antisséptico*: Limpeza da pele e feridas em geral: lavar com água a área a ser limpa. Aplicar o mínimo necessário da solução 2% a 4% para cobrir a área, limpar suavemente e enxaguar novamente com água. Usar somente em feridas nas camadas superficiais da pele.
- *Limpeza da pele no pré-operatório e outros procedimentos invasivos*: aplicar a solução 2% a 4% e esfregar por pelo menos 2 minutos, secar com toalha esterilizada e repetir o processo por mais 2 minutos.
- *Limpeza das mãos e antebraços de cirurgias*: aplicar nas mãos e antebraços molhados com água morna, 5 mL da solução degermante 2% a 4%, esfregar durante 3 minutos, enxaguar completamente com água morna, repetir o processo e secar. Atenção para a limpeza das unhas, cutículas e espaços interdigitais.
- *Limpeza das mãos de profissionais de saúde*: aplicar nas mãos molhadas com água morna, 5 mL da solução degermante 2% a 4% durante 15 segundos, enxaguar com água morna e secar.

#### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes** <sup>3, 4, 5</sup>

- Absorção (oral e tópica): mínima.
- Biodisponibilidade (oral e tópica): pouca ou nenhuma.
- Biotransformação: mínima.
- Eliminado pelo rim (10%) e fezes (90%).

#### **Efeitos adversos** <sup>3, 4, 5</sup>

- Dermatite de contato alérgica, descoloração da pele e ulceração.
- Dor de cabeça.
- Dor torácica, palpitações, taquicardia.
- Náusea, vômitos.

- Tosse, rinite, dificuldade respiratória, coriza, asma.
- Lacrimejamento.
- Reações alérgicas graves.

#### **Interações medicamentosas** <sup>5</sup>

- Não foram encontradas interações medicamentosas que atendessem aos critérios pré-estabelecidos para este formulário.

#### **Orientações aos pacientes** <sup>3, 4, 5</sup>

- Orientar para não diluir e não engolir a solução, não comer, escovar os dentes e enxaguar a boca por 30 minutos após a aplicação da solução de digliconato de clorexidina.
- Orientar a informar ao médico se está ou pretende engravidar e amamentar, se possui
- doenças como câncer, diabetes, problemas imunológicos e feridas infeccionadas.
- Alertar para não utilizar nos olhos e ouvidos. Caso haja contato com os olhos, lavar com água abundante.
- Avisar que este medicamento pode causar manchas em tecidos quando em contato com cloro. A lavagem de tecidos deve ser feita com produtos sem cloro.
- Orientar a procurar o/a dentista caso haja a descoloração dos dentes.
- Alertar que alguns produtos podem conter álcool na formulação.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: Digliconato de clorexidina tópico não demonstrou teratogenicidade, efeito no desenvolvimento ou outros efeitos adversos no feto. Não há estudos controlados em mulheres grávidas, recomenda-se avaliar o risco benefício e usar na gravidez somente se os benefícios potenciais para a mãe justificarem os riscos para o feto.

## Referências

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Cadernos de Atenção Primária - Procedimentos. Disponível em: <http://dab.saude.gov.br/portaldab/biblioteca.php?conteudo=publicacoes>. 2011.
- 3 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 4 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 5 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 39. CLORPROMAZINA, CLORIDRATO

### Apresentações <sup>1</sup>

- Comprimidos 25 mg e 100 mg.
- Solução oral 40mg/mL.
- Solução injetável 5mg/mL.

### Indicações <sup>2,3,4,5</sup>

- Esquizofrenia.
- Transtorno esquizoafetivo.

### Outras indicações <sup>6,7,3,4</sup>

- Náusea e vômito.
- Sedação pré-operatória.
- Solução intratável.
- Porfíria aguda intermitente.
- Tétano (adjuvante no tratamento).

### Contraindicações <sup>4,3</sup>

- Depressão do sistema nervoso central.
- Uso concomitante de altas doses de depressores do SNC (por exemplo, álcool, barbitúricos, narcóticos).
- Coma.
- Feocromocitoma.
- Hipotireoidismo.
- Hipersensibilidade à clorpromazina e outras fenotiazinas, ou a qualquer outro componente da formulação.

### Precauções <sup>4,7,3</sup>

- Usar com cuidado em casos de:
  - Depressão;
  - Depressão da medula óssea;
  - Doenças cardiovasculares;
  - Doenças respiratórias, infecção aguda ou doença respiratória crônica especialmente em crianças de 1 a 12 anos de idade;
  - Uso de álcool;
  - Terapia concomitante com lítio;
  - Exposição a altas temperaturas ou inseticidas organofosforados;
  - Glaucoma;
  - Encefalopatia hepática devido à cirrose;
  - Epilepsia;
  - Discrasias sanguíneas;
  - Miastenia gravis;
  - Doença de Parkinson;
  - Pacientes pediátricos com sinais e sintomas da síndrome de Reye;
  - Hipertrofia prostática;
  - Histórico de tumores dependentes de prolactina;
  - Suspensão de tratamento prolongado (deve ser gradual);
  - Mielografia; interromper, pelo menos, 48 horas antes da mielografia e não recomeçar até 24 horas após o procedimento;

- Sensibilidade ao sulfito (risco aumentado em doentes asmáticos).
- Pode ocorrer agranulocitose, leucopenia e neutropenia; monitoramento recomendado e a descontinuação da terapia pode ser necessária.
- Pode ocorrer hipertermia ou hipotermia quando exposto ao calor ou ao frio extremo.
- Pode ocorrer fotossensibilização com o uso de altas doses.
- Pode ocorrer síndrome neuroléptica maligna potencialmente fatal; interromper tratamento imediatamente.
- Pode ocorrer discinesia tardia, potencialmente irreversível. Risco aumentado em pacientes idosos, especialmente mulheres; considerar a interrupção do tratamento.
- Pode ocorrer comprometimento da capacidade mental e/ou física, especialmente durante os primeiros dias de terapia.
- Risco de hipotensão postural.
- Categoria de risco na gestação (FDA): C (ver apêndice A).
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).
- Hepatopatias (ver Apêndice C).
- Nefropatias (ver Apêndice D).
- Idosos (ver Apêndice E).

### Esquemas de administração <sup>2,7,3,5</sup>

#### Crianças de 6 meses a 12 anos

- *Sedação pré-operatória*: 0,5 mg/kg, por via oral, 2 a 3 horas antes da cirurgia. Alternativamente, 0,5 mg/kg, por via intravenosa, 1 a 2 horas antes da cirurgia.
- *Náusea e vômito*: 0,5 mg/kg, por via oral, a cada 4 a 6 horas, ajustado de acordo com a gravidade dos sintomas e resposta ao medicamento. Alternativamente, 0,5 mg/kg, por via intravenosa, a cada 6 a 8 horas, ajustado de acordo com a gravidade dos sintomas e resposta ao medicamento. A dose máxima é de

40 mg/dia para pacientes de 6 meses a 5 anos (22,7 kg) ou de 75 mg/dia para pacientes de 5 a 12 anos (22,7 a 45,4 kg).

- *Tétano*: 0,5 mg/kg, por via intravenosa ou intramuscular, a cada 6 a 8 horas.
- Em crianças com peso menor que 22,7 kg, a dose máxima parenteral é de 40 mg/dia. Em crianças com peso de 22,7 a 45,5 kg, a dose máxima parenteral é de 75 mg/dia, exceto em casos graves.

#### Adultos

- *Esquizofrenia; transtorno esquizoafetivo*: Iniciar com 50 a 100 mg, por via oral, 2 a 3 vezes por dia. Dose de manutenção: 400 a 800 mg/dia, até o máximo de 1.000 mg/dia. ou 25 mg, por via oral, 2 a 3 vezes por dia. Em casos mais severos, 25 mg, por via oral, 3 vezes ao dia. Pode-se aumentar a dose após 1 a 2 dias em 20 a 50 mg, em intervalos semanais até o paciente tornar-se calmo e cooperativo. Para o controle rápido de sintomas graves, 25 mg, por via intramuscular. Pode-se repetir em 1 hora se necessário; alternativamente, 25 a 50 mg, por via oral, 3 vezes ao dia após a dose inicial por via intramuscular.
- *Náusea e vômito*: 10 a 25 mg, por via oral, a cada 4 a 6 horas, podendo aumentar a dose se necessário.

Alternativamente, 25 mg, por via intramuscular. Se não ocorrer hipotensão, administrar doses adicionais de 25 a 50 mg a cada 3 a 4 horas até diminuição dos sintomas, podendo-se, então, substituir pela terapia oral.

- *Sedação pré-operatória*: 25 a 50 mg, por via oral, 2 a 3 horas antes da cirurgia. Alternativamente, 12,5 a 25 mg, por via intramuscular, 1 a 2 horas antes da cirurgia.
- *Tétano*: 25 a 50 mg, por via intramuscular, 3 a 4 vezes por dia, ou 25 a 50 mg, por via intravenosa (1 mg/minuto), geralmente em conjunto com barbitúricos. Iniciar com baixas doses e

aumentar gradativamente de acordo com a resposta do paciente.

- *Solução intratável*: 25 a 50 mg, por via oral, 3 a 4 vezes por dia. Se os sintomas persistirem por 2 a 3 dias, pode-se administrar 25 a 50 mg, por via intramuscular. Ainda, caso os sintomas persistirem, administrar 25 a 50 mg lentamente, por via intravenosa.
- *Porfíria aguda intermitente*: 25 a 50 mg, por via oral, 3 a 4 vezes por dia. É possível descontinuar a terapia após várias semanas, no entanto, alguns pacientes podem necessitar de terapia de manutenção. Alternativamente, 25 mg, por via intramuscular, 3 a 4 vezes por dia, até o paciente poder utilizar a terapia oral.
- Notas
  - Considerar ajuste de dose em:
- Idosos: doses nas faixas mais baixas com monitoramento frequente e ajustes de dose graduais.
- Uso concomitante de anticonvulsivantes: iniciar com dose mínima e aumentar conforme necessário.
- Pacientes debilitados: ajustar a dose de forma mais gradual.

### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes** <sup>3</sup>

- Biodisponibilidade por via oral de 32%.
- Pico de concentração: 2,8 horas (via oral); 1 a 4 horas (via intramuscular).
- Ligação a proteínas plasmáticas de 90% a 99%.
- Volume aparente de distribuição de 8 a 160 L/kg.
- Metabolismo hepático com metabólitos ativos. Crianças tendem a metabolizar este fármaco mais rapidamente que os adultos.
- Excreção renal: 23% (menos de 1% na forma ativa).
- Meia-vida de eliminação de 6 horas.

### **Efeitos adversos** <sup>3</sup>

- Ataxia, edema cerebral, tontura, distonia, sintomas extrapiramidais, síndrome neuroléptica maligna, parkinsonismo, convulsões, sonolência, discinesia tardia.
- Parada cardíaca, alterações no eletrocardiograma, hipotensão ortostática, edema periférico, prolongamento do intervalo QT, taquicardia.
- Agranulocitose, anemia aplástica, anemia hemolítica, eosinofilia, leucopenia, neutropenia, pancitopenia, púrpura trombocitopênica.
- Dermatite de contato, eritrodermia, fotossensibilidade, pigmentação na pele, necrose epidérmica tóxica.
- Ingurgitamento dos seios, galactorreia, glicosúria, ginecomastia, hiperglicemia, hipoglicemia, hiperprolactinemia, aumento do apetite, aumento ou diminuição da temperatura corporal, síndrome metabólica, ganho de peso.
- Cirrose biliar, hepatite, hepatotoxicidade, icterícia.
- Reação anafilactóide, lúpus eritematoso sistêmico.
- Diminuição da densidade mineral óssea, miastenia grave.
- Depósitos corneanos, ceratopatia epitelial, miose, midríase, retinite pigmentosa.
- Retenção urinária.
- Amenorreia, desordens de ejaculação, disfunção erétil, priapismo.
- Asma, edema da laringe, congestão nasal, embolia pulmonar.
- Angioedema.
- Hiperpirexia.
- Constipação, náusea, obstipação, xerostomia.
- Sintomas da interrupção abrupta.

### **Interações medicamentosas** <sup>3</sup>

- *Interações de moderadas a graves*:
  - Beladona: pode resultar em aumento de reações de mania e agitação, ou aumento dos



- efeitos anticolinérgicos, resultando em insuficiência cardiorrespiratória, especialmente em casos de overdose de beladona. Se ocorrer o aparecimento de qualquer efeito, descontinuar imediatamente o uso de beladona e considerar terapia com benzodiazepínicos, barbitúricos de ação curta, ou hidrato de cloral para sedar o paciente em casos de toxicidade anticolinérgica.
- Captopril: pode resultar em hipotensão. Monitorar a pressão arterial.
  - Donepezila: pode ocorrer aumento do risco de um prolongamento do intervalo QT e *torsades de pointes*. Usar com cautela.
  - Etanol: uso concomitante pode aumentar a incidência de sedação. Orientar pacientes a evitar o uso do álcool.
  - Fenilalanina: pode resultar em aumento da incidência de discinesia tardia. Realizar monitoramento com relação aos sinais de discinesia tardia.
  - Fenobarbital: pode resultar em redução da eficácia da clorpromazina. Se o uso concomitante for necessário, pode ser necessário o ajuste da dose da clorpromazina.
  - Gatifloxacino, gemifloxacino: aumento do risco de cardiotoxicidade. Recomenda-se não usar concomitantemente.
  - Hidroxicloroquina: pode ocorrer prolongamento do intervalo QT. Utilizar com cautela e realizar monitoramento do eletrocardiograma.
  - Lítio: pode ocorrer fraqueza, discinesias, aumento dos sintomas extrapiramidais, encefalopatia e danos cerebrais. Monitorar pacientes com relação aos sinais de toxicidade e sintomas extrapiramidais. Monitorar os níveis de lítio periodicamente.
  - Metrizamida: pode ocorrer aumento do risco de convulsões. Deve-se descontinuar o uso de clorpromazina pelo menos 5 dias antes de utilizar metrizamida.
  - Noz de Betel: pode resultar em um aumento dos efeitos colaterais extrapiramidais de fenotiazinas.
  - Óleo de prímula: pode ocorrer aumento do risco de convulsões. Evitar uso concomitante.
  - Oximorfona: pode ocorrer aumento do risco de íleo paralítico, depressão respiratória e do SNC. Caso a coadministração for necessária, monitorar com relação à depressão respiratória e do SNC. Redução de dose de um ou de ambos os medicamentos pode ser necessária.
  - Procarbazina: pode ocorrer depressão do SNC. Utilizar com cautela.
  - Propranolol: podem ocorrer reações de toxicidade da clorpromazina (sedação, efeitos extrapiramidais, delírio) e convulsões. Realizar monitoramento e considerar redução da dose de um ou de ambos os medicamentos.
  - Tabaco: pode resultar em redução da eficácia da clorpromazina. Realizar monitoramento da eficácia da clorpromazina e efeitos adversos do tabaco.
  - Trazodona: pode ocorrer hipotensão. Monitorar a pressão arterial.
  - Triexifenidil, prociclidina e benztropina: pode ocorrer redução da concentração sérica da clorpromazina, diminuição da eficácia de clorpromazina e aumento dos efeitos anticolinérgicos. Utilizar com cautela.

### Orientações aos pacientes <sup>3</sup>

- Orientar a evitar atividades que exijam agilidade mental, coordenação, ou acuidade visual até que os efeitos do medicamento sejam observados.
- Aconselhar a usar protetor solar (devido a ocorrência de fotossensibilidade).
- Orientar a evitar atividades que levam a um aumento da temperatura corporal, tais como exercícios físicos extenuantes e exposição ao calor extremo.

- Orientar os pacientes que recebem terapia com doses moderadas a altas de clorpromazina por longos períodos de tempo a realizar exames periódicos dos olhos e a relatar quaisquer distúrbios visuais.
- Instruir os pacientes que recebem terapia intravenosa ou intramuscular a se levantar lentamente, devido ao risco de hipotensão ortostática. Após a injeção, o paciente deve ficar deitado por, pelo menos, 30 minutos, e sua pressão arterial deve ser monitorada.
- Instruir a relatar sinais e sintomas de agranulocitose (por exemplo, aparecimento súbito de dor de garganta ou outros sinais de infecção), especialmente entre a quarta e décima semanas de tratamento.
- Instruir a relatar sinais e sintomas de efeitos adversos neuromusculares, tais como efeitos extrapiramidais, discinesia tardia, e síndrome neuroléptica maligna.
- Orientar sobre os demais efeitos adversos, como efeitos anticolinérgicos, diminuição da sudorese, acatisia e sonolência.
- Alertar a não suspender o medicamento abruptamente.
- Instruir a não ingerir bebidas alcoólicas ou utilizar depressores do sistema nervoso central concomitantemente com a clorpromazina.
- Orientar a evitar a exposição aos inseticidas organofosforados durante a terapia medicamentosa.

### **Aspectos farmacêuticos**<sup>3,4,8</sup>

- Armazenar em temperatura ambiente, entre 15 °C e 30 °C, na embalagem original e ao abrigo da luz.
- Observar orientação específica do fabricante quanto à diluição, compatibilidade e estabilidade do produto.
- Realizar a manipulação do medicamento com

cuidado, pois pode causar dermatite de contato grave em pessoas sensíveis.

### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 364, de 9 de abril de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esquizofrenia. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-esquizofrenia-livro-2013.pdf>. 2013.
- 3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 5 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 1.203, de 4 de novembro de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Esquizoafetivo. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/TranstornoEsquizoafetivo.pdf>. 2014.
- 6 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/>. Ministério da Saúde; 2017.
- 7 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 8 Klasco R. K. (Ed). Martindale. The Extra-Pharmacopoeia. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://www.portaldapesquisa.com.br/>. 2016.

## 40. *Cynara scolymus* L. (ALCACHOFRA)

### Apresentações<sup>1</sup>

- Cápsula, comprimido, solução oral e tintura contendo 24 a 48 mg de derivados de ácido cafeoilquínico expressos em ácido clorogênico (dose diária).

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde<sup>2, 3, 4</sup>

- Tratamento dos sintomas de dispepsia funcional.
- Hipercolesterolemia leve a moderada

### Contraindicações<sup>2, 3</sup>

- Hipersensibilidade à alcachofra ou outras espécies da família Asteraceae.
- Obstrução biliar

### Precauções<sup>2, 3</sup>

- Não há estudos disponíveis para recomendar o uso em menores de 12 anos.
- Gravidez (ver apêndice A)
- Aleitamento materno (ver apêndice B)

### Esquemas de administração<sup>3, 5, 6</sup>

- *Tratamento dos sintomas de dispepsia funcional; Hipercolesterolemia leve a moderada.*
- A dose diária deve ser de 24 a 48 mg de derivados de ácido cafeoilquínico expressos em ácido clorogênico.
- Uso oral, administrada de 2 a 4 vezes ao dia.
- Se os sintomas persistirem por mais de 2 semanas durante o uso do fitoterápico, um médico deve ser consultado.
- Importante verificar a concentração do marcador (derivados de ácido cafeoilquínico expressos em ácido clorogênico) presente na apresentação, para que seja administrada a dose diária preconizada.

### Efeitos adversos<sup>2, 3</sup>

- Diarreia.
- Sensação de fome, fraqueza.

### Interações medicamentosas<sup>3</sup>

- *Interações de moderadas a graves:*
- Ácido acetilsalicílico e anticoagulantes cumarínicos (ex.: varfarina): pode haver redução da eficácia de medicamentos que interferem na coagulação sanguínea.
- Medicamentos metabolizados pelas CYP3A4, CYP2B6 e CYP2D6: indução enzimática pela *C. scolymus*. Monitorar função cardíaca e pressão arterial sistêmica.

### Orientações aos pacientes<sup>2, 3</sup>

- Não foram encontrados dados na literatura sobre problemas decorrentes de superdosagem. Em caso de administração de quantidades acima das recomendações, suspender o uso e manter o paciente sob observação.

### Apêndice A - Fármacos e gestação

- Categoria de risco na gravidez: informação indisponível
- Comentário: Contraindicado em gestantes.

### Apêndice B - Fármacos e amamentação

- Comentário: Contraindicado na amamentação.

### Referências

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017 .pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.

- 2 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 3 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Memento Fitoterápico. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>. 2016.
- 4 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário de Fitoterápicos Farmacopeia Brasileira – 1ª edição – Primeiro Suplemento. Disponível: <https://portal.anvisa.gov.br>. 2018.
- 5 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Instrução Normativa no 2, de 13 de maio de 2014. Publica a lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado e a lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/legislacao#/">](http://portal.anvisa.gov.br/legislacao#/). 2014.
- 6 European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community herbal monograph on *Cynara scolymus* L. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en-B/document\\_library/Herbal\\_Community\\_herbal\\_monograph/2011/12/WC500119942.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en-B/document_library/Herbal_Community_herbal_monograph/2011/12/WC500119942.pdf). 20.

## 41. DEXAMETASONA

### Apresentações<sup>1</sup>

- Creme 0,1%.
- Comprimido 4 mg.
- Elixir 0,1 mg/mL.
- Suspensão oftálmica e pomada oftálmica 1 mg/mL ou 1 mg/g (0,1%).
- Solução injetável 4 mg/mL.

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde<sup>2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11</sup>

- Tratamento de lúpus eritematoso sistêmico.
- Tratamento de psoríase.
- Tratamento de asma aguda.
- Adjuvante no tratamento da meningoencefalite tuberculosa.
- Tratamento de púrpura trombocitopênica idiopática.
- Artrite reativa (doença de Reiter).
- Hiperplasia adrenal congênita.
- Insuficiência adrenal primária (doença de Addison).
- Trabalho de parto prematuro (adjuvante).
- Reação hansênica tipo 1.

### Outras indicações<sup>12, 13, 14</sup>

- Supressão de inflamação ou desordens alérgicas.

- Transtornos do olho.
- Transtornos da pele.
- Diagnóstico de síndrome de Cushing.
- Tratamento adjuvante de meningite bacteriana.
- Transtornos do sistema endócrino.
- Transtornos do sistema músculo-esquelético.
- Transtornos hematopoiéticos.
- Tratamento adjuvante em neoplasias.
- Tratamento adjuvante no cuidado paliativo.
- Transtornos do sistema respiratório.
- Transtornos do trato gastrointestinal.
- Tratamento de edema cerebral.
- Tratamento de inflamação local das articulações e tecidos moles.

### Contraindicações<sup>12, 13, 14</sup>

- Hipersensibilidade a dexametasona, sulfitos ou componentes da formulação
- Evitar injeções contendo álcool benzílico em neonatos
- Evitar administração de vacinas de vírus vivos ou atenuados durante o uso de doses imunossupressoras
- Evitar o uso quando há infecções fúngicas ou virais sistêmicas, auriculares ou oftálmicas na ausência de tratamento específico



- Evitar uso em caso de glaucoma avançado, neurite óptica ou ruptura da cápsula posterior do cristalino

### Precauções <sup>12, 13, 14</sup>

- Usar com cuidado em caso de:
  - Histórico ou suspeita de infecção ocular, defeitos na íris ou canal lacrimal, oclusão de veia na retina com risco de isquemia, herpes ocular, insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio, hipertensão, diabetes mellitus ou história de doença familiar, diverticulite, epilepsia, história de miopatia esteroidea, hipotireoidismo, infecções não tratadas, miastenia gravis, osteoporose, anastomose intestinal recente, desordens tromboembolíticas, úlcera péptica, colite ulcerativa ou doenças inflamatórias intestinais, reações psiquiátricas, eventos neurológicos graves, desordens afetivas graves, períodos de estresse.
- Paciente sem imunidade contra sarampo ou varicela
- Ativação ou exacerbação de amebíase, tuberculose ou strongiloidíase
- Pode ocorrer aumento da pressão arterial, retenção de líquido ou sódio e aumento da excreção de potássio com uso prolongado
- Evitar uso em caso de malária cerebral preexistente
- Evitar uso prolongado, monitorar peso, equilíbrio de fluidos e eletrólitos, tolerância à glicose, pressão arterial e ocular.
- Uso em crianças pode causar osteoporose ou inibir crescimento ósseo
- Categoria de risco na gestação (FDA): C (ver apêndice A)
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).
- Insuficiência hepática (ver Apêndice C).
- Insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Idosos (ver Apêndice E).

### Esquemas de administração <sup>2, 3, 4, 5, 6, 13, 14, 12, 7, 8, 9, 10, 11</sup>

#### Crianças

- Dose geral: 0,024 a 0,34 mg/kg/dia, por via oral, ou 0,66 a 10 mg/m<sup>2</sup>/dia, por via oral, dividido em 4 vezes ao dia ou 6 a 40 microgramas/kg/dia ou 0,235 a 1,25 mg/m<sup>2</sup>/dia, por via intramuscular ou intravenosa, em dose única ou dividida em 2 vezes ao dia.
- No uso tópico, aplicar uma fina camada na área afetada, 3 a 4 vezes ao dia. Nota: a dose pediátrica é baseada mais na gravidade da doença e na resposta clínica do paciente, do que na adesão estrita à dose indicada pela idade, peso corporal ou área de superfície corporal.
- *Tratamento da meningoencefalite tuberculosa:* Menores de 10 anos: 0,3 a 0,4 mg/kg/dia, por via intravenosa, dividido em 3 ou 4 doses, por 4 a 8 semanas. Reduzir gradualmente a dose nas 4 semanas subsequentes.
- *Hiperplasia adrenal congênita; insuficiência adrenal primária (Doença de Addison):* Dose inicial 0,27 mg/m<sup>2</sup> /dia, por via oral, intramuscular ou intravenosa, uma vez ao dia. O tratamento é feito por toda a vida.
- *Tratamento adjuvante de meningite bacteriana:* 0,6 mg/kg/dia, por via intravenosa, dividido em 4 vezes ao dia, ou 0,8 mg/kg/dia, dividida em 2 vezes ao dia durante os 2 a 4 dias iniciais do tratamento anti-infeccioso. A primeira dose deve ser administrada de 10 a 20 minutos antes ou durante a administração do anti-infeccioso.
- *Tratamento de edema cerebral:* Iniciar com 10 mg, por via intravenosa, seguido de 4 mg, por via intramuscular, 4 vezes ao dia, até que os sintomas regridam. Reduzir gradualmente a dose e descontinuar em 5 a 7 dias. No cuidado paliativo de tumor cerebral, a dose de manutenção é 2 mg, por via oral, 2 ou 3 vezes ao dia.

- *Tratamento de púrpura trombocitopênica idiopática*: 20 mg/m<sup>2</sup> /dia, até 40 mg/dia, por via oral ou intravenosa, durante 4 a 8 dias.

#### **Adultos**

- Dose geral: 0,75 a 6 mg/dia, por via oral, dividido em 2 ou 4 doses, dependendo do tratamento ou 0,5 a 24 mg/dia, por via intravenosa ou intramuscular, dependendo do tratamento e da resposta do paciente.
- No uso tópico, aplicar uma fina camada na área afetada, 3 a 4 vezes ao dia. Manifestações cutâneas de lúpus eritematoso sistêmico com lesões isoladas. Aplicar, por via tópica, uma fina camada do creme nas áreas afetadas, 2 a 3 vezes ao dia, dependendo da extensão da lesão.
- *Tratamento de lúpus eritematoso sistêmico fetal durante a gestação*: Iniciar com 4 mg/dia, por via oral. Realizar ajuste da dose de manutenção conforme apresentação clínica.
- *Tratamento de psoríase*: Aplicar, por via tópica, uma fina camada na área afetada, de 1 a 3 vezes por dia, por no mínimo 30 dias, seguido de aplicação por 2 vezes por semana na fase de manutenção. Dose máxima: 50 g por semana.
- *Tratamento da meningoencefalite tuberculosa*: Nos casos graves: iniciar com 0,3 a 0,4 mg/kg/dia, por via intravenosa, durante 4 a 8 semanas e reduzir a dose gradualmente nas 4 semanas subsequentes, combinado ao esquema antituberculose.
- *Tratamento de púrpura trombocitopênica idiopática*: 40 mg/dia, por via oral ou intravenosa, durante 4 a 8 dias.
- *Artrite Reativa (Doença de Reiter)*: 1 a 10 mg de solução injetável, por via intra-articular, a cada 4 semanas.
- *Hiperplasia adrenal congênita e insuficiência adrenal primária (Doença de Addison)*: Dose inicial 0,25 a 0,75 mg/dia, por via oral, intramuscular ou intravenosa, uma vez ao dia. O tratamento é feito por toda a vida.
- *Tratamento de supressão de inflamação ou de-sordens alérgicas; tratamento de asma aguda*: 0,5 a 9 mg/dia, por via oral ou intramuscular, dependendo da doença tratada e da resposta terapêutica.
- *Tratamento de inflamação oftálmica*: 1 a 2 gotas, por via oftálmica, no olho afetado, 2 a 6 vezes ao dia, quando a inflamação for leve a moderada, ou a cada hora quando a inflamação for grave. Conforme resposta, reduzir gradualmente a dose até descontinuação.
- *Tratamento de inflamação local das articulações e tecidos moles*: Para uso intra-articular ou intralesional, a dose é baseada no local da aplicação. O intervalo de doses pode variar de 3 a 5 dias até 2 a 3 semanas.  
Grandes articulações: 2 a 4 mg;  
pequenas articulações: 0,8 a 1 mg;  
Bursas: 2 a 3 mg;  
Bainha dos tendões: 0,4 a 1 mg;  
Tecidos moles: 2 a 6 mg;  
Gânglios: 1 a 2 mg.
- *Diagnóstico de síndrome de Cushing*: Após dosagem inicial de 17-hidroocortisol na urina 24 horas: 0,5 mg/dia, por via oral, a cada 6 horas, durante 48 horas. Realizar nova dosagem após o segundo dia de administração ou 1 mg/dia, por via oral, às 11 horas da noite (23 horas), seguido de dosagem plasmática de 17-hidroocortisol às 8 horas da manhã seguinte.  
Nota: o cortisol no plasma e o 17- hidroocortisol na urina são reduzidos após administração de dexametasona em indivíduos normais e permanecem nos mesmo níveis iniciais em pessoas com
- *Síndrome de Cushing*.
- *Tratamento adjuvante de meningite bacteriana*: 0,15 mg/kg, por via intravenosa, 4 vezes ao dia, durante os 2 a 4 dias iniciais do tratamento anti-infeccioso. A primeira dose deve

ser administrada de 10 a 20 minutos antes ou durante a administração do anti-infeccioso.

- *Tratamento de edema cerebral*: Iniciar com 10 mg, por via intravenosa, seguido de 4 mg, por via intramuscular, 4 vezes ao dia, até que os sintomas regridam. Reduzir gradualmente a dose e descontinuar em 5 a 7 dias. No cuidado paliativo de tumor cerebral, a dose de manutenção é 2 mg, por via oral, 2 ou 3 vezes ao dia.
- *Reação hansênica tipo 1 (em cardiopatas ou hipertensos)*: 0,15 mg/kg/dia, por via oral.
- *Trabalho de parto prematuro (adjuvante)*: 6 mg, por via intramuscular, a cada 12 horas, até o total de quatro doses, em trabalho de parto prematuro que começa entre a 24a e 34a semanas de gestação. Os efeitos atingem seu benefício máximo se o parto ocorrer entre 24 horas e 7 dias após a última dose do medicamento.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>14</sup>

- A biodisponibilidade sistêmica das preparações oftálmicas é clinicamente significativa; 86%(oral).
- Metabolizado via CYP 3A4.
- Pico de concentração plasmática 10 a 60 minutos (elixir); 1 a 2 horas (comprimido).
- Meia vida de eliminação 1,88 a 2,23 horas.
- Eliminado pela biliar e rins.
- Não dialisável.

### Efeitos adversos <sup>14</sup>

- Cardiomiopatia, infarto agudo do miocárdio e complicações, discrasia tromboembólica, hipertensão arterial (edema macular diabético 13%), retenção de fluidos.
- Hiperglicemia, insuficiência adrenocortical primária, síndrome de Cushing, deficiência no crescimento.
- Pancreatite, perfuração do intestino.

- Osteoporose, compressão e fratura da coluna vertebral.
- Hemorragia conjuntival (edema macular diabético 23%; oclusão da veia da retina e uveíte 22%), glaucoma (edema macular diabético 1,2%), ceratite (2%), dano na retina (2%), anormalidade visual (9%), catarata (edema macular diabético 68%), edema conjuntival (5%), conjuntivite (6%), olhos secos (5%), aumento da pressão ocular (edema macular diabético 35%); cegueira parcial.
- Reação anafilática, risco de infecção.
- Acidente vascular cerebral, infarto na medula espinhal, injúria nos nervos, paraplegia, aumento da pressão intracraniana, tontura, tetraplegia.
- Dificuldade de cicatrização de feridas e atrofia e irritação da pele.
- Depressão, euforia.
- Tuberculose pulmonar.

### Interações medicamentosas <sup>14</sup>

- *Associações contraindicadas*:
  - O uso concomitante de dexametasona com vacina contra rotavírus e corticoides é contraindicado.
- *Interações de moderadas a graves*:
  - O uso concomitante de dexametasona com nifedipina pode diminuir a exposição ao nifedipino. Evitar uso concomitante de nifedipina com indutores de CYP e considerar troca de anti-hipertensivo.
  - O uso concomitante de dexametasona com talidomida pode aumentar o risco de necrólise epidérmica tóxica. Pode ser usado após definição de dose terapêutica. Deve ser evitado em pacientes recém diagnosticados com mieloma múltiplo.
  - O uso concomitante de dexametasona com fosaprepitanto diglutamina pode aumentar a exposição à dexametasona. Usar com cau-

tela e reduzir a dose de dexametasona em 50%.

- O uso concomitante de dexametasona com fluoroquinolonas pode aumentar o risco de ruptura de tendão. Descontinuar o uso em caso de dor ou inflamação nos tendões.
- O uso concomitante de dexametasona com fenitoína pode reduzir a efetividade da dexametasona. Pode ser necessário dobrar a dose da dexametasona. Considerar monitorar níveis plasmáticos de fenitoína. Pode ser necessário ajuste de dose de fenitoína.
- O uso concomitante de dexametasona com brometo de vecurônio, besílate de atracúrio, brometo de pancurônio pode reduzir a efetividade dos bloqueadores neuromuscular, prolongar fraqueza muscular e miopatia. Monitorar a efetividade do vecurônio, atracúrio, pancurônio. Pode ser necessário ajuste de dose, especialmente em pacientes recebendo altas doses de dexametasona. Na coadministração por período prolongado considerar suspender o bloqueador neuromuscular periodicamente para reduzir a dose total.
- O uso concomitante de dexametasona com acetato de caspofungina pode causar da concentração plasmática de ambos os medicamentos. Considerar dose diária de 70 mg de caspofungina.
- O uso concomitante de dexametasona com rifampicina pode reduzir a efetividade da dexametasona. Monitorar a efetividade de dexametasona, pode ser necessário ajuste da dose de dexametasona. Reduzir a dose de dexametasona se a rifampicina for descontinuada.
- O uso concomitante de dexametasona com varfarina pode aumentar o risco de sangramento ou diminuir o efeito da varfarina. Monitorar RNI e tempo de protrombina, especialmente no início e na descontinuação do tratamento. Reduzir a dose de varfarina em

50% nos 4 dias iniciais do tratamento com doses altas de dexametasona.

- O uso concomitante de dexametasona com ácido acetilsalicílico pode causar úlcera gástrica e concentração subterapêutica de AAS. Monitorar efeitos gastrointestinais e efetividade do AAS.
- O uso concomitante de dexametasona com aprepitanto pode aumentar o risco de exposição sistêmica a dexametasona. Doses de dexametasona de 80 mg a 125 mg podem resultar no dobro de exposição à dexametasona. Reduzir a dose do corticoide em 50% na co-administração. Em dose única de 40 mg de aprepitanto não é necessário ajuste de dexametasona.
- O uso concomitante de dexametasona com fenobarbital pode reduzir a efetividade de dexametasona. Monitorar a efetividade do corticoide, considerar ajuste de dose.

#### **Orientações aos pacientes** <sup>12, 13, 14</sup>

- Orientar o paciente a reportar sinais e sintomas de infecção.
- Perguntar ao paciente se utiliza outro medicamento, inclusive vitaminas, fitoterápicos e medicamentos que não exigem prescrição.
- Orientar a informar sobre o uso de corticoide em caso de cirurgias.
- Orientar a não ingerir bebida alcoólica
- Orientar a remover as lentes de contato antes da aplicação do medicamento e aguardar 15 minutos para colocar as lentes, caso o uso das mesmas seja indicado pelo profissional.
- Orientar a lavar as mãos antes e após usar dexametasona creme.
- Orientar a agitar a suspensão de colírio antes de usar.
- Orientar a paciente a informar se deseja engravidar ou está amamentando.
- Perguntar se existe alguma doença ou pro-



blema oftalmológico antes de iniciar o tratamento local. Podem ser necessários exames periódicos no tratamento prolongado. Alertar quanto ao risco de operar máquinas e dirigir.

- Orientar para relato de doença renal ou hepática, diabetes, glaucoma, infecção por herpes no olho, asma, alergias, osteoporose, distúrbios gastrointestinais ou na tireoide, miastenia grave, hipertensão, insuficiência cardíaca ou infarto cardíaco recentemente, infecção ou histórico de depressão ou transtornos mentais.
- Alertar sobre risco de desenvolvimento de glaucoma, aumento da pressão intraocular, catarata, prejuízo na cicatrização de feridas, retenção de líquidos, fraqueza muscular, osteoporose, distensão abdominal, eritema, fragilidade da pele, dor de cabeça, vertigem, depressão, euforia, náusea, aumento do apetite ou ganho de peso e sintomas de hipercortisolismo.
- Orientar a buscar uma unidade de saúde na presença de reações como coceira ou urticária, inchaço repentino no rosto ou nas mãos, inchaço ou formigamento na boca ou na garganta, aperto no peito, dificuldade para respirar, fezes pretas ou escuras, convulsões (ataques epiléticos), dor de cabeça ou visão turva, aumento da sede ou da eliminação de urina, fraqueza muscular ou câibras, dor ou inchaço no estômago ou abdômen, febre não explicada, dor de garganta ou alterações no humor.

#### **Aspectos farmacêuticos** <sup>14, 13</sup>

- Armazenar comprimidos e solução injetável entre 15 e 30 °C, em recipientes bem fechados.
- Armazenar as preparações oftálmicas de acordo com as orientações do fabricante,
- Observar orientação específica do fabricante quanto à reconstituição/diluição, compatibilidade e estabilidade do produto.

- Equiparação de dose entre 0,75 mg dexametasona e outros glicocorticóides: 4 mg de metilprednisolona e triancinolona; 5 mg de prednisolona e prednisona; 20 mg hidrocortisona; 0,75 mg de betametasona.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: Atravessa a placenta. Estudos em animais relataram fissuras palatais, malformações da parede abdominal, intestino ou rins e morte embrionária com administração ocular tópica de dexametasona em animais, mas não existem estudos controlados em mulheres. Sugere-se monitorar hipoadrenalismo em recém-nascidos cujas mães foram expostas a corticoides orais durante a gravidez. Usar na gravidez somente se os benefícios potenciais para a mãe justificarem os riscos para o feto.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Os corticoides de uso sistêmico são distribuídos no leite materno e podem resultar em supressão do crescimento, interferir na produção endógena de corticoides ou causar outros eventos adversos para o lactente. Devido ao risco de efeitos adversos no lactente, recomenda-se descontinuar a amamentação.

#### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Pode ocorrer exacerbação do efeito em pacientes com cirrose.

#### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: Usar com cautela em pacientes com insuficiência renal preexistente, devido à retenção de sódio, edema ou perda de potássio. Não é necessário ajuste de dose.

## Apêndice E - Fármacos e idosos

- Comentário: Usar com cautela em pacientes com osteoporose. Considerar que mulheres idosas ou após a menopausa podem desenvolver osteoporose. Se necessário, corticoides devem ser prescritos na menor dose efetiva e por curto período de tempo. Tratamento prolongado em idosos pode ocasionar perda de massa muscular, dor muscular ou fraqueza, atraso na cicatrização de feridas e atrofia da matriz protéica do osso resultando em osteoporose, fraturas por compressão vertebral, necrose asséptica das cabeças femorais ou umerais ou fraturas patológicas de ossos longos.

## Referências

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 1.150, de 12 de novembro de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reativa. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>. 2015.
- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria no 1.170, de 19 de novembro de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Insuficiência Adrenal Primária. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2015/prt1170\\_19\\_11\\_2015.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2015/prt1170_19_11_2015.html). 2015.
- 4 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 16, de 15 de janeiro de 2010. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hiperplasia Adrenal Congênita. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-hiperplasia-adrenal-congenita-livro-2010.pdf>. 2010.
- 5 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Gestão de alto risco: manual técnico. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_tecnico\\_gestacao\\_alto\\_risco.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tecnico_gestacao_alto_risco.pdf). 2012.
- 6 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 100, de 7 de fevereiro de 2013 (retificada em 22 de março de 2013). Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do lúpus eritematoso sistêmico. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/LupusEritematoso\\_Sistematico.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/LupusEritematoso_Sistematico.pdf). 2013.
- 7 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 1.229, de 5 de novembro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da psoríase. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Psoríase.pdf>. 2013.
- 8 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil (versão preliminar).
- 9 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 1.316, de 22 de novembro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Púrpura Trombocitopênica Idiopática. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/junho/13/Retifica----o-Portaria-1316-de-2013.pdf>. 2013.
- 10 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 1.317 de 25 de novembro de 2013 (Alterada pela Portaria SAS/MS no 603 de 21 de julho de 2014). Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/>

julho/22/PT-SAS-N---1317-alterado-pela-603-de-21-de-julho-de-2014.pdf. 2013.

- 11 Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS no 149, de 03 de fevereiro de 2016. Aprova as Diretrizes para Vigilância, Atenção e Eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/04/diretrizes-eliminacao-hanseniase-4fev16-web.pdf>. 2016.

12 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.

13 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

14 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 42. DEXCLORFENIRAMINA, MALEATO

### Apresentações <sup>1</sup>

- Comprimido 2 mg.
- Solução oral e xarope 0,4 mg/mL.

### Indicações <sup>2,3</sup>

- Alívio sintomático de alergias, resfriado comum, rinite vasomotora e coceira decorrente de varicela.
- Tratamento auxiliar de reações anafiláticas e reações alérgicas transfusionais.

### Contraindicações <sup>3</sup>

- Hipersensibilidade ao maleato de dexclorfeniramina, seus derivados racêmicos ou outro componente da formulação.

### Precauções <sup>2,4,3</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Hipertrofia prostática, retenção urinária, obstrução do colo da bexiga urinária;
  - Obstrução piloro-duodenal, úlcera péptica;
  - Glaucoma de ângulo estreito;
  - Epilepsia;
  - Asma brônquica.
- Categoria de risco na gestação (FDA): B (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).
- Insuficiência hepática grave (ver apêndice C).

- Idosos (ver apêndice E).

### Esquemas de administração <sup>3,4</sup>

#### Crianças

- *Para todas as indicações:*
  - 2 a 6 anos de idade 0,5 mg, por via oral, a cada 4 a 6 horas, até o máximo de 6 mg por dia.
  - 6 a 11 anos de idade 1 mg, por via oral, a cada 4 a 6 horas, até o máximo de 12 mg por dia.
  - 12 anos ou mais de idade 2 mg por via oral a cada 4 a 6 horas, até o máximo de 24 mg por dia.

#### Adultos

- *Para todas as indicações:*
  - 2 mg por via oral a cada 4 a 6 horas, até o máximo de 24 mg por dia.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>3,4</sup>

- Biodisponibilidade entre 25% e 45% para comprimido e de 35% a 60% para a solução oral.
- Pico de concentração plasmática é alcançado em 2 a 3 horas.
- Início da ação em 30 minutos.
- Duração do efeito de 3 a 6 horas.
- Ligação às proteínas plasmáticas em 69% a 72%.

- Metabolismo extensivamente hepático.
- Excreção renal entre 19% e 34%.
- Meia-vida de eliminação de 20 horas.

### **Efeitos adversos** <sup>2,3</sup>

- Arritmia cardíaca, palpitação, hipotensão.
- Reação de hipersensibilidade, anafilaxia, angioedema.
- Exantema, dermatite de contato, reação de fotossensibilidade.
- Anorexia, náusea, vômito, desconforto epigástrico, diarreia, constipação.
- Agranulocitose, anemia aplástica, trombocitopenia.
- Meningite asséptica, discinesia, convulsão, confusão, depressão, tontura, efeitos extrapiramidais, tremor, alteração cognitiva relativa a atenção auditiva, tinido, alterações no EEG, cefaleia, sonolência.
- Glaucoma de ângulo estreito, visão borrada.
- Broncoespasmo.
- Disfunção hepática.
- Retenção urinária.
- Xerostomia, epistaxe.

### **Interações medicamentosas** <sup>3</sup>

- Não foram encontradas interações medicamentosas que atendessem aos critérios pré-estabelecidos para este formulário.

### **Orientações aos pacientes** <sup>3,4</sup>

- Orientar o paciente para evitar o uso de álcool ou outros fármacos depressores do sistema nervoso central.
- Alertar ao paciente que este medicamento poderá provocar tonturas, por isso ele deverá evitar a condução ou utilização de máquinas, e qualquer atividade que possa implicar risco.
- Alertar ao paciente que este medicamento pode causar efeitos anticolinérgicos, diarreia,

desconforto epigástrico, náuseas, vômitos, ou mucosa nasal seca.

### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: B
- Comentário: “Não se sabe se o fármaco atravessa a placenta. Não há nenhuma evidência de teratogenicidade. Uso no final do terceiro trimestre pode causar efeitos adversos nos recém-nascidos como irritabilidade, excitabilidade paradoxal e tremor. Portanto, recomenda-se usar um anti-histamínico alternativo durante a gravidez.” Maleato de enalapril “C (1º trimestre) e D (2º e 3º trimestres) “Pode causar morbidade fetal e neonatal e/ou mortalidade quando utilizado durante a gravidez. Os riscos são maiores no segundo e no terceiro trimestre de gravidez. Se a gravidez for detectada, descontinuar o medicamento o mais rápido possível.

### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Não se sabe se este medicamento é distribuído no leite materno. Risco ao lactente não pode ser descartado. Devido à falta de informação de segurança, recomenda-se avaliar o risco benefício e usar na amamentação somente se os benefícios potenciais para a mãe justificarem os riscos para o lactente.

### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Evitar uso em pacientes com doença hepática grave, pois há aumento do risco de coma.

### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Evitar o uso em idosos devido à maior suscetibilidade aos efeitos anticolinérgicos e maior risco de toxicidade nessa idade. Pode ocorrer tolerância. Em homens com hi-



perplasia benigna da próstata pode ocorrer diminuição do fluxo urinário ou retenção urinária. Pode ocorrer excitação paradoxal, como agitação, insônia, tremores, euforia, nervosismo, delírio, palpitações, convulsões e possível aumento do risco de tonturas, sedação e hipotensão.

### Referências

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2017. Disponível em: [http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 43. DIAZEPAM

### Apresentações<sup>1</sup>

- Comprimidos 5 mg e 10 mg.
- Solução injetável 5 mg/mL.

### Indicações<sup>2,3,4</sup>

- Síndrome de abstinência alcoólica.
- Ansiedade.
- Sedação (pré-medicação antes da cirurgia, procedimentos endoscópicos e cardioversão).
- Espasmos musculares, tétano.
- Estado de mal epiléptico.

### Contraindicações<sup>2,3,4</sup>

- Paciente com menos de 6 meses de idade.
- Hipersensibilidade ao diazepam ou outro componente da formulação.

### Precauções<sup>3</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
- Pode ocorrer aumento da frequência e severidade de convulsões após retirada abrupta, quando utilizado como adjuvante no tratamento de epilepsia.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).

- Hepatopatas (ver Apêndice C).
- Nefropatas (ver Apêndice D).
- Idosos (ver Apêndice E).

### Esquemas de administração<sup>3,5</sup>

#### Crianças

- *Sedação pré-anestésica* : 0,2 a 0,3 mg/kg, por via oral, uma hora antes da cirurgia. Dose máxima: 10 mg.
- *Estado de mal epiléptico* : 0,05 a 0,3 mg/kg/dose, por via intravenosa, em infusão lenta (não mais que 5 mg/minuto), a cada 15 a 30 minutos. Dose máxima de 10 mg por dia para crianças acima de 10 kg.

#### Adulto

- *Sedação pré-anestésica*: 5 a 15 mg, por via oral, duas horas antes da cirurgia.
- Estado de mal epiléptico: 10 mg, via intravenosa, por administração lenta (não mais que 5 mg/minuto) repetindo se necessário após 30 a 60 minutos. Dose máxima de 3 mg/kg no período de 24 horas.
- *Transtornos de ansiedade*: 2 a 10 mg, via oral, 2 a 3 vezes ao dia.
- *Transtornos do sono*: 5 a 15 mg/dia, por via oral, ao deitar, por 7 dias.

### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>3</sup>**

- Pico de concentração: aproximadamente 0,89 a 1,32 horas (via oral), 1 hora (via intramuscular) e 8 minutos (via intravenosa).
- Duração da ação: 15 a 30 minutos, no caso de estado de mal epilético, por via intravenosa.
- Ligação a proteínas de 95% a 99,3%.
- Volume aparente de distribuição de 0,8 a 1 L/kg.
- Metabolizado no fígado.
- Eliminado pelos rins.
- Meia-vida de eliminação: adultos até 48 horas (prolongadas em 2-5 horas em caso de cirrose); crianças (3 a 8 anos) de 18 horas; idosos de 79 horas; obesos de 95 horas; prematuros de 54 horas; a termo de 30 horas; insuficiência renal de 37 horas.
- Farmacocinética pode estar alterada em pacientes idosos, hepatopatas e nefropatas.

### **Efeitos adversos <sup>3</sup>**

Disritmia cardíaca, hipotensão, tromboflebite.

- Ataxia, confusão, tontura, disartria, distúrbio do sono, cefaleia, desempenho psicomotor prejudicado, insônia, fala arrastada, sonolência, tremor, vertigem.
- Comportamento anormal/ agressivo, agitação, ansiedade, delírios, depressão, alucinações, irritabilidade, pesadelos, transtornos psicóticos, inquietação.
- Ginecomastia, hipotermia, lipídeos anormais, alterações nos hormônios somatotróficos.
- Alterações nos níveis de fosfatase alcalina, TGO/TGP, hepatotoxicidade, icterícia.
- Constipação, distúrbios gastrointestinais, salivação excessiva, xerostomia.
- Depressão respiratória.
- Dependência, sintomas de descontinuação abrupta.
- Neutropenia.

- Fratura de quadril, fraqueza muscular, espasticidade.
- Visão embaçada, diplopia.
- Incontinência urinária, retenção urinária.
- Hiperpigmentação da pele, extravasamento do local de injeção.
- Disfunção sexual.

### **Interações medicamentosas <sup>3</sup>**

- *Interações de moderadas a graves:*
  - Amitriptilina: pode resultar em déficit psicomotor (diminuição do tempo de reação e do estado de vigília). Orientar o paciente sobre esse efeito e sugerir que evite atividades que requerem atenção.
  - Amprenavir: pode levar ao aumento na exposição ao diazepam e possível toxicidade (sedação excessiva, confusão, depressão respiratória). Se uso concomitante for necessário, deve-se monitorar os efeitos adversos do diazepam.
  - Analgésicos opióides (codeína, morfina, outros): pode levar ao aumento do quadro de depressão respiratória. Monitorar o paciente e reduzir a dose de um ou dos dois medicamentos.
  - Barbitúricos (primidona, fenobarbital, tiopental, outros): pode levar ao aumento do quadro de depressão respiratória. Monitorar o paciente e reduzir a dose de um ou dos dois medicamentos.
  - Dissulfiram: pode resultar em aumento do risco de depressão do sistema nervoso central. Monitorar para sinais de intoxicação pelo diazepam (sedação, ataxia, fraqueza, diminuição da cognição e desempenho motor). Se estes sintomas persistirem, reduzir a dose ou considerar a alteração por outro benzodiazepínico (lorazepam).
  - Eritromicina, claritromicina: pode resultar no aumento da toxicidade (depressão do SNC,

ataxia, letargia). Podem ser necessárias doses de 50% a 75% menores após 2 a 4 dias de administração concomitante.

- Erva-de-São-João: pode resultar em redução da efetividade do diazepam. Monitorar para caso de alteração dos efeitos terapêuticos. Ajuste na dose do diazepam pode ser necessário.
- Fenitoína: pode ocorrer alteração na concentração de fenitoína. Ajuste na dose de fenitoína pode ser necessário.
- Fluvoxamina: pode ocorrer acumulação do diazepam. Considerar a alteração por outro benzodiazepínico (lorazepam) e monitorar para casos de intoxicação pelo diazepam.
- *Ginkgo biloba*: pode resultar em redução da efetividade do diazepam. Evitar o uso concomitante em pacientes com epilepsia.
- Isoniazida: pode ocorrer aumento no risco de toxicidade causado pelo diazepam. Monitorar o paciente para casos de depressão respiratória, sonolência e sedação.
- Orlistate: pode resultar em redução da efetividade do diazepam. Monitorar o paciente para a frequência e gravidade das convulsões.
- Quinupristina/dalfopristina: pode levar ao aumento na exposição ao diazepam e possível toxicidade (sedação excessiva, confusão, depressão respiratória). Se uso concomitante for necessário, deve-se monitorar os efeitos adversos do diazepam e considerar redução de dose do diazepam se necessário.
- Rifapentina: pode levar a redução na exposição ao diazepam. Se uso concomitante for necessário, considerar ajuste de dose do diazepam.
- Roxitromicina, troleandomicina: pode levar ao aumento da exposição ao diazepam e possível toxicidade (depressão do SNC, ataxia, letargia). Se uso concomitante for necessário, monitorar o paciente com relação aos efeitos

no SNC e considerar redução da dose do diazepam.

- Suco de toranja: pode levar ao aumento da exposição ao diazepam. Alertar o paciente sobre os possíveis efeitos do uso concomitante.
- Teofilina: pode resultar em redução da efetividade do diazepam. Monitorar para caso de alteração dos efeitos terapêuticos. Ajuste na dose do diazepam pode ser necessário.

#### **Orientações aos pacientes** <sup>4, 5, 3</sup>

- Alertar o paciente quanto aos possíveis efeitos adversos, incluindo hipotensão, ataxia, sedação, sonolência, depressão respiratória, fadiga.
- Orientar sobre a possibilidade de desenvolver comportamento agressivo.
- Advertir para evitar a interrupção abrupta do tratamento para prevenir o risco de síndrome de retirada/abstinência.
- Orientar que pode afetar a capacidade de realizar atividades que exigem atenção e coordenação motora como operar máquinas e dirigir.
- Orientar a evitar o uso de bebidas alcoólicas.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: D
- Comentário: Atravessa a placenta. Há evidência positiva de risco fetal, estudos em humanos e em animais relataram malformações graves e anomalias do desenvolvimento com o uso de diazepam durante a gravidez. Usar na gravidez somente se os benefícios potenciais para a mãe justificarem os riscos para o feto.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Diazepam e seus metabólitos são excretados no leite materno. Devido ao risco de efeitos adversos no lactente, recomenda-se avaliar o risco benefício e descontinuar o medicamento ou a amamentação, após consi-

derar a importância do medicamento para a lactante. Se possível, usar terapia alternativa.

tolerado para evitar ataxia ou sedação excessiva.

### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Contraindicado na doença hepática grave. Em pacientes com cirrose, recomenda-se reduzir a dose em 50%. Na fibrose hepática e hepatite, há um aumento na meia-vida do fármaco.

### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: Usar com cautela, pois a depuração pode estar diminuída na insuficiência renal. Recomenda-se iniciar com a menor dose efetiva para evitar sedação excessiva.

### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Iniciar com a menor dose eficaz (recomenda-se 2 a 2,5 mg, por via oral, uma a duas vezes por dia), em seguida, aumentar a dose gradualmente se necessário, e conforme

### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Stuart, MC., Kouimtzi, M. Hill S. WHO Model Formulary 2008. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16879e/s16879e.pdf>. 2008.
- 3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 5 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## **44. DIGOXINA**

### **Apresentações<sup>1</sup>**

- Comprimido 0,25 mg.
- Elixir 0,05 mg/mL.

### **Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde<sup>2,3,4,5</sup>**

- Arritmias supraventriculares, particularmente fibrilação atrial
- Insuficiência cardíaca leve a moderada

### **Contraindicações<sup>3,4,6</sup>**

- Hipersensibilidade à digoxina ou a outros digitálicos.
- Cardiomiopatia hipertrófica (exceto quando concomitante a fibrilação atrial ou insuficiên-

cia cardíaca - usar com cautela).

- Síndrome de Wolff-Parkinson-White ou outra arritmia associada com as vias acessórias de condução, especialmente se acompanhado por fibrilação atrial.
- Taquicardia ou fibrilação ventricular.
- Bloqueio cardíaco completo intermitente.
- Bloqueio atrioventricular de segundo grau.
- Pericardite constrictiva (a menos que controle a fibrilação atrial ou melhore a disfunção sistólica – usar com cautela).
- Miocardite.

### **Precauções<sup>4,6,3</sup>**

- Usar com cuidado nos casos de:



- Hipóxia e distúrbios eletrolíticos incluindo: hipocalcemia, hipercalcemia, hipopotassemia e/ou hipomagnesemia (risco aumentado de toxicidade digitalica);
- Infarto do miocárdio recente;
- Doença respiratória grave;
- Síndrome do nó sinoatrial;
- Disfunção tireoidiana;
- Estenose subaórtica hipertrófica idiopática;
- Mixedema;
- Insuficiência cardíaca grave, principalmente se concomitante a glomerulonefrite aguda;
- Fibrilação ou flutter atrial;
- Arritmia e taquicardia;
- Cardioversão elétrica (baixa voltagem);
- Pacientes com baixo peso corporal;
- Beriberi não tratada;
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (Ver apêndice A);
- Aleitamento materno (ver apêndice B);
- Insuficiência renal;
- População geriátrica (ver Apêndice E);
- População pediátrica.
- Monitorar concentrações séricas de eletrólitos e função renal.
- Nota: titular a dose em recém-nascidos, especialmente nos prematuros, pois a depuração renal de digoxina é reduzida nesta fase.

### Esquemas de administração <sup>2,3,4,5</sup>

- A dose de digitalização rápida ou dose de ataque para crianças e adultos é baseada na projeção das reservas corporais máximas de digoxina (geralmente entre 0,008 a 0,012 mg/kg). A dose inicial deve conter cerca de metade do total da dose de ataque e as doses subsequentes (frações de cerca de 25%), são administradas a intervalos de 6 a 8 horas, sob avaliação da resposta clínica antes de cada dose adicional.
- Digitalização lenta em adultos e crianças: inicia-se com uma dose de manutenção diária

adequada até que o estado estacionário seja alcançado em um intervalo aproximado de 5 meias-vidas do fármaco. Dependendo da função renal do paciente, isto pode demorar de 1 a 3 semanas.

### Crianças

- *Insuficiência cardíaca leve a moderada*: Doses de digitalização e manutenção usuais, na apresentação elixir, com base na massa magra corporal:
- Neonatos prematuros: dose de digitalização 0,02 a 0,03 mg/kg, por via oral. Dose de manutenção: 20% a 30% da dose de digitalização, por via oral, uma vez ao dia ou dividida em duas doses.
- Neonatos a termo: dose de digitalização 0,025 a 0,035 mg/kg, por via oral.  
De 1 a 24 meses de idade: dose de digitalização 0,035 a 0,06 mg/kg, por via oral.  
De 2 a 5 anos de idade: dose de digitalização 0,03 a 0,04 mg/kg, por via oral.
- De 5 a 10 anos de idade: dose de digitalização 0,02 a 0,035 mg/kg, por via oral.
- Acima de 10 anos de idade: dose de digitalização 0,01 a 0,015 mg/kg, por via oral.
- Dose de manutenção (exceto prematuros): 25% a 35% da dose de digitalização, por via oral, uma vez ao dia ou dividida em duas doses.
- Doses de manutenção usuais na forma de comprimido com base na massa magra corporal - administrar uma vez ao dia ou dividida em duas doses:  
De 2 a 5 anos de idade: 0,01 a 0,015 mg/kg, por via oral.  
De 5 a 10 anos de idade: 0,007 a 0,01 mg/kg, por via oral.
- Acima de 10 anos de idade: 0,003 a 0,005 mg/kg, por via oral.
- A administração de doses divididas é geralmente recomendada para lactentes e crianças menores de 10 anos de idade.

## Crianças e adultos

- *Arritmias supraventriculares, particularmente fibrilação atrial*: No tratamento da fibrilação atrial crônica, titula-se a dose até alcançar a dose mínima capaz de produzir controle desejável da frequência ventricular sem causar efeitos adversos. Reservas corporais máximas superiores a 0,008 a 0,012 mg/kg têm sido utilizados para o controle da frequência ventricular em pacientes com fibrilação atrial.

## Adultos

- *Insuficiência cardíaca leve a moderada*: Digitalização rápida: 0,75 a 1,25 mg\*, por via oral, nas primeiras 24 horas, em doses divididas. Dose inicial de 0,5 a 0,75 mg seguida de doses adicionais de 0,125 a 0,375 mg a intervalos de 6 a 8 horas, até que haja evidência clínica de uma resposta adequada.

A dose de manutenção pode ser calculada multiplicando-se a perda percentual diária pela dose de ataque total, por meio da fórmula:

Dose de manutenção = dose de ataque x % de perda diária 100.

Diariamente, cerca de 30% do total de digoxina no corpo é eliminado em pacientes com função renal normal; cerca de 14% é eliminado em pacientes anúricos. A porcentagem de perda diária de digoxina pode ser estimada pela seguinte equação\*\*:

$$\text{Perda diária} = 14 + [\text{CLCr (mL/min)}] \cdot 5$$

Onde: CLCr é a depuração (clearance) de creatinina endógena, corrigida para 70 kg de peso corporal, ou 1,73 m<sup>2</sup> de área de superfície corporal. Se apenas o nível de creatinina sérica estiver disponível, o CLCr pode ser estimado por meio dos cálculos (corrigido para 70 kg de peso corporal):

- Homens:  $\text{CLCr} = (140 - \text{idade}) / \text{creatinina sérica}$
- Mulheres:  $\text{CLCr} = (140 - \text{idade}) / \text{creatinina sérica} \times 0,85$

Usualmente, a dose de manutenção, em comprimidos, é de 0,125 mg a 0,5 mg. Considerar idade, peso corporal magro e função renal do paciente para titular a dose.

Esquema comum para adultos com menos de 70 anos e função renal normal - iniciar com 0,25 mg, por via oral, uma vez por dia. Ajustar a dose, a cada duas semanas, de acordo com a resposta clínica.

Notas: \*Dose que indivíduo de 70 kg requer para alcançar reservas corporais máximas de 0,008 a 0,012 mg/kg, recebendo digoxina na forma de comprimido.

\*\*Utilizar este método com cuidado, uma vez que a depuração de creatinina não mensura de forma precisa a eliminação corporal renal ou total da digoxina. Se a resposta clínica do paciente requer uma mudança a partir da dose de ataque calculada, então o cálculo da dose de manutenção é baseada na dose de digitalização rápida total.

## Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>4, 6, 3</sup>

- Resposta inicial após a administração oral: 30 minutos a 2 horas. Resposta máxima entre 2 a 6 horas.
- Duração da ação: 3 a 4 dias após a retirada do medicamento em pacientes digitalizados.
- Níveis plasmáticos terapêuticos em adultos: 0,5 a 2 ng/mL\*.
- Na ausência de dose de ataque e de anormalidade da função renal, ocorre equilíbrio entre o administrado e o excretado (platô) em torno do nono dia (cinco meia-vidas).
- Biodisponibilidade oral: 60% a 80% (comprimidos); 70% a 85% (elixir).
- A administração às refeições reduz a velocidade de absorção, mas não afeta a quantidade total absorvida. No entanto, refeições com alto teor em fibras podem reduzir a dose absorvida.

- Ligação a proteínas plasmáticas: cerca de 25%.
- Volume de distribuição (Vd): 475 L a 500 L. Vd é proporcional à massa corporal magra e aumentado em pacientes com hipertireoidismo. No entanto, o Vd é reduzido na presença de hipotireoidismo, insuficiência renal e em pacientes idosos.
- Extensão da distribuição: amplamente distribuída, alcança concentrações elevadas no coração, rins, fígado, estômago, intestino e músculo esquelético. Atravessa a barreira hematoencefálica e a placenta, e é distribuído para o leite materno.
- Metabolismo hepático (13%), não dependente do citocromo P450.
- Digoxina é um substrato da glicoproteína-P. Assim, sua farmacocinética pode ser alterada pelo uso concomitante de indutores ou inibidores da glicoproteína-P intestinal ou renal.
- Excreção: renal (50% a 70% na forma inalterada), biliar (6% a 8%) e fecal (3% a 5%).
- Eliminação extracorporal: hemodiálise e diálise peritoneal não são efetivas. No entanto, é extraída por hemoperfusão e hemofiltração.
- Meia-vida de Eliminação: 1,5 a 2 dias para indivíduos com função renal normal. Idosos: pode ser prolongada, em razão do declínio da função renal. Pacientes anúricos: 3,5 a 5 dias.
- A dose deve ser reduzida em pacientes com edema, perda de peso, hipopotassemia,
- hipotireoidismo, ou com danos extensos ou distúrbios de condução do miocárdio.
- Ajustar a dose em pacientes com insuficiência renal (ver apêndice D) e em pacientes idosos (ver apêndice E).
- Notas: \*As concentrações plasmáticas devem ser interpretadas considerando o contexto clínico do paciente. Em alguns pacientes com fibrilação atrial, a diminuição da frequência ventricular pode exigir concentrações plasmáticas no estado estacionário de 2 a 4 ng/

mL. Em geral, concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio estacionário entre 1,1 e 1,7 ng/mL são associadas a efeitos terapêuticos em neonatos e crianças.

- Os níveis plasmáticos devem ser determinados a partir de amostras de sangue, obtidas, pelo menos, 6 a 8 horas depois da dose diária, ou, de preferência, imediatamente antes da próxima dose diária habitual.

### Efeitos adversos <sup>3</sup>

- Comuns:
  - Náusea e vômito.
  - Tontura e cefaleia.
  - Distúrbios psiquiátricos.
- Graves:
  - Disritmia cardíaca, isquemia, bloco sinoatrial, bradicardia sinusal e vasoconstrição.
  - Trombocitopenia.
  - Dor abdominal.
  - Hipopotassemia (9%), hipomagnesemia (19%).
  - Visão borrada ou xantopsia.

### Interações medicamentosas <sup>4, 6, 3</sup>

- *Interações de moderadas a graves*
  - Sulfato de hidroxiquina: evitar o uso concomitante. Se a associação for inevitável, monitorar o paciente quanto ao surgimento de sinais de intoxicação digitálica (náusea, vômito e arritmias), e os níveis séricos de digoxina, durante a terapia com hidroxiquina e por um período de um mês após a sua descontinuação.
  - Alprazolam, gatifloxacino e vandetanibe: monitorar sinais/sintomas de intoxicação digitálica. Se a toxicidade digitálica é suspeita, monitorar concentrações séricas e ajustar a dose da digoxina, se necessário.
  - Antifúngicos azólicos (ex: itraconazol), atorvastatina cálcica, fosfato de disopirâmida, ni-

- trendipino, quinina, rabeprazol, omeprazol, sinvastatina: monitorar concentrações séricas de digoxina e sinais/sintomas específicos de toxicidade digitalica. Ajustar a dose, se necessário.
- Bloqueadores beta-adrenérgicos (exemplos: atenolol, carvedilol): risco de bradicardia. Monitorar frequência cardíaca e intervalo PR.
  - Brometo de pancurônio: monitorar cuidadosamente o ritmo cardíaco quando se administra pancurônio a um paciente digitalizado.
  - Brometo de propantelina: evitar utilizar preparações de digoxina que se dissolvam lentamente.
  - Canagliflozina, fluoxetina, indometacina, simprevir, ticagrelor: monitorar concentrações séricas de digoxina início/durante a terapia concomitante e sinais/sintomas específicos de toxicidade digitalica.
  - Captopril: monitorar níveis séricos de digoxina antes e durante a terapia concomitante e reduzir a dose de digoxina em cerca de 30% a 50%.
  - Ciclosporina: monitorar as concentrações séricas de digoxina, por três a cinco dias depois do início ou da descontinuação da ciclosporina.
  - Amiodarona, dronedarona, quinidina: considerar a redução de cerca de 30% a 50% da dose de digoxina, ou sua descontinuação. Monitorar as concentrações séricas de digoxina. Avaliar a necessidade da coadministração.
  - Diltiazem, trazodona, lapatinibe, telmisartana: monitorar sinais/sintomas específicos de toxicidade digitalica e as concentrações séricas de digoxina ao iniciar, durante e após a retirada do fármaco coadministrado. Titular a dose, se necessário. Reduzir a dose de digoxina pela metade, se a concentração sérica for maior que 1,2 ng/mL de digoxina quando coadministrado com lapatinibe.
  - Propafenona: alterar a dose ou interromper a propanfenona de acordo com os níveis séricos de digoxina.
  - Verapamil: antes de iniciar terapia com verapamil, adequar a dose da digoxina e/ou diurético em pacientes com disfunção ventricular leve. Reduzir a dose de digoxina ou descontinuar, se intoxicação for suspeita. Monitorar sinais/sintomas de intoxicação digitalica e concentrações séricas de digoxina durante a terapia e após a retirada de verapamil.
  - Diuréticos tiazídicos, como clortalidona e hidroclorotiazida: suplementar o potássio da dieta e coadministrar diurético poupador de potássio, mesmo que o potássio sérico esteja normal.
  - Espironolactona: reduzir a dose de digoxina em 15% a 30% ou modificar a sua frequência de administração quando a espironolactona for introduzida. Monitorar sinais/sintomas de intoxicação digitalica. Dependendo do método, a espironolactona pode ser detectada no soro de forma incorreta como digoxina em níveis de até 0,5 ng/mL, resultando em níveis falsamente elevados.
  - Etravirina, inibidores da protease (darunavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir), mirabregona: iniciar digoxina com dose baixa. Supervisionar as concentrações séricas de digoxina durante a terapia concomitante com esses fármacos. Monitorar sinais/sintomas específicos de toxicidade digitalica. Titular a dose de digoxina (redução de cerca de 30% a 50% se associada ao ritonavir), se necessário.
  - Macrolídeos (azitromicina, claritromicina, eritromicina), tetraciclina, trimetropima: evitar o uso concomitante. Monitorar as concentrações séricas de digoxina frente a adição (trimetropima - se o uso exceder 6 dias) ou retirada do antimicrobiano. Considerar redução temporária da dose de digoxina.



- *Rhamnus purshiana*: evitar o uso concomitante. Se ocorrer intoxicação digitálica, descontinuar *Rhamnus purshiana*, monitorar potássio sérico e suplementar potássio, se necessário.
  - Suplementos de cálcio: restringir o uso. Quando utilizar cálcio por via intravenosa, a administração deve ser lenta (várias horas), sob monitoração. Redução dos níveis séricos de digoxina pode ocorrer com o uso concomitante de:
    - Erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*): evitar o uso concomitante. Se optar pelo uso em conjunto, monitorar níveis séricos de digoxina e aumentar a dose apenas se o paciente utilizar o fitoterápico de forma consistente e sem interrupções repentinas.
    - Sucralfato: evitar o uso concomitante. Administrar o sucralfato pelo menos duas horas após a digoxina.
    - Acarbose: administrar os medicamentos de forma consistente, no mesmo intervalo de tempo, para evitar flutuações das concentrações séricas de digoxina. Monitorar níveis séricos de digoxina.
    - Alimentos: retardo na absorção da digoxina. Administrar a digoxina de forma consistente, com alimento, mas evitando alimentos ricos em fibras.
    - Antiácidos, como carbonato de cálcio e carbonato de magnésio: separar os horários de administração de digoxina e antiácidos, com intervalos de cerca de duas horas.
    - Metoclopramida: espaçar a administração de cada medicamento o máximo possível.
    - Colestiramina: se possível, administrar digoxina duas horas antes ou quatro a seis horas após a colestiramina. Monitorar níveis séricos de digoxina e ajustar a dose, se necessário.
    - Exenatida: administrar digoxina uma hora antes da exenatida. Monitorar concentrações séricas de digoxina antes de iniciar e durante a terapia com exenatida; ajustar a dose de digoxina em 20% a 40%, se necessário.
  - Rifampicina, sulfassalazina: monitorar concentrações séricas de digoxina no início e na retirada do fármaco coadministrado e ajustar a dose, se necessário.
  - Sulfato de neomicina: monitorar concentrações séricas de digoxina quando a neomicina for administrada por via oral.
  - Colchicina: O risco de rabdomiólise é aumentado. Monitorar pacientes para sintomas e sinais clínicos/laboratoriais de rabdomiólise.
- Orientações aos pacientes** <sup>4, 6, 3</sup>
- A digoxina pode causar náusea, vômito, anorexia, cefaleia, tontura, confusão, ansiedade ou depressão. Estes sintomas, além de arritmias, fraqueza, visão turva e distúrbios visuais de cor verde-amarelo, podem indicar intoxicação, portanto, devem ser comunicados ao médico.
  - Salientar a importância de informar sobre a utilização de outros medicamentos durante a terapia com a digoxina.
  - Orientar a tomar o medicamento de forma consistente com relação às refeições. Se optar por tomar junto às refeições, evitar a ingestão de alimentos ricos em fibras.
  - Aconselhar os pacientes, especialmente os idosos, sobre a importância de fazer exames laboratoriais de rotina solicitados pelo médico.
  - Informar ao médico sobre a intenção ou confirmação de gravidez e amamentação.
  - Informações adicionais para o processo de orientação do paciente estão disponíveis na versão do FTN para o usuário.
- Aspectos farmacêuticos** <sup>3</sup>
- Armazenar à temperatura ambiente entre 15 °C e 30 °C. Manter protegido da luz e umidade (comprimidos).

- A solução oral não deve ser diluída.

### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: Atravessa a placenta. Pode requerer ajuste de dose em razão das alterações hemodinâmicas como aumento do volume plasmático, diminuição da ligação protéica e aumento da excreção renal na gestante. Pode ocorrer efeitos adversos no feto em mães que desenvolveram toxicidade à Digoxina. Recomenda-se administrar somente se claramente necessário.

### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Distribuída em pequenas quantidades no leite materno, mas com risco mínimo ao lactente, portanto, compatível com amamentação. Usar com cautela.

### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: “Ajuste de dose deve ser realizado em paciente com insuficiência renal devido ao maior risco de toxicidade por digoxina. Monitorar níveis séricos de digoxina. A dose deve ser calculada com base na massa magra corporal do paciente e comprometimento renal. Ajuste de dose de ataque em adultos: 0,5 a 1,25 mg, ou 0,4 a 0,75 mg/45 kg de peso corporal.
- Pode ser estimada pela equação a seguir: Dose de ataque = Concentração sérica desejada (Cp) x Volume de distribuição (Vd)  
Onde:  $Vd = 4,5 + (0,028 \times \text{depuração de creatinina})$   
Ajuste de dose de manutenção de comprimidos, para adultos e crianças:  
Taxa de filtração glomerular (TFG) entre 10 a 50 mL/minuto – dose habitual a cada 36 horas

ou 25% a 75% da dose diária habitual; TFG inferior a 10 mL por minuto – dose a cada 48 horas ou 10% a 25% da dose diária habitual.

Para pacientes em hemodiálise, doses adicionais de digoxina normalmente não são necessárias.”

### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Recomenda-se monitorar a função renal, a dose de manutenção deve ser ajustada de acordo com a função renal (ver apêndice D) e a dose deve ser calculada com base na massa magra corporal do paciente. Pacientes com diminuição da depuração renal podem ter um risco maior de toxicidade. Em idosos, não exceder a dose diária de 0,125 mg para qualquer indicação. Evitar o uso em pacientes idosos como terapia de primeira linha para fibrilação atrial e insuficiência cardíaca, pois há risco aumentado de hospitalização e mortalidade.

### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 World Health Organization. WHO Model Formulary for Children. Disponível em: 2010.
- 3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 5 Stuart, MC., Kouimtzi, M. Hill S. WHO Model

Formulary 2008. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16879e/s16879e.pdf>. 2008.

6 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 45. DIPIRONA SÓDICA

### Apresentações <sup>1</sup>

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

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde <sup>2, 3, 4, 5, 6</sup>

- Dor e febre.

### Contraindicações <sup>7, 8</sup>

- Discrasias sanguíneas.
- Supressão da medula óssea.
- Hipersensibilidade à dipirona.
- Hipersensibilidade (baseada na resposta imunológica) ao ácido acetilsalicílico ou a outros anti-inflamatórios não-esteroides (ex. resposta sintomática à rinite, urticária, asma).
- Crianças com menos de 3 meses de idade ou pesando menos de 5 kg.

### Precauções <sup>7</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Doença cardíaca, incluindo hipertensão agravada por retenção de líquidos e edema;
  - Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase;
  - História de ulcerações, sangramento ou perfuração gastrointestinal;
  - Infecção pré-existente;
  - Porfíria.
- Insuficiência renal (ver Apêndice D).

### Esquemas de administração <sup>2, 3, 8, 4, 5, 6</sup>

#### Crianças

- *Dor e febre:*

- Solução oral 500 mg/mL:

Nota: cada 1 mL da solução oral 500 mg/mL corresponde a 20 gotas.

5 a 8 kg (3 a 11 meses): 0,1 a 0,25 mL (2 a 5 gotas), por via oral, em dose única. Dose máxima diária: 1 mL, dividida em até 4 administrações.

9 a 15 kg (1 a 3 anos): 0,15 a 0,5 mL (3 a 10 gotas), por via oral, em dose única. Dose máxima diária: 2 mL, dividida em até 4 administrações.

16 a 23 kg (4 a 6 anos): 0,25 a 0,75 mL (5 a 15 gotas), por via oral, em dose única. Dose máxima diária: 3 mL, dividida em até 4 administrações.

24 a 30 kg (7 a 9 anos): 0,4 a 1 mL (8 a 20 gotas), por via oral, em dose única. Dose máxima diária: 4 mL, dividida em até 4 administrações.

31 a 45 kg (10 a 12 anos): 0,5 a 1,5 mL (10 a 30 gotas), por via oral, em dose única. Dose máxima diária: 6 mL, dividida em até 4 administrações.

46 a 53 kg (13 a 14 anos): 0,75 a 1,75 mL (15 a 35 gotas), por via oral, em dose única. Dose máxima diária: 7 mL, dividida em até 4 administrações.

- Solução injetável 500 mg/mL:

Nota: a administração intravenosa deve ser muito lenta para evitar reações hipotensivas; a velocidade de infusão não deve exceder a 500 mg por minuto.

5 a 8 kg (3 a 11 meses): 0,1 a 0,2 mL (50 a 100 mg), por via intramuscular, em dose única. Dose máxima diária: 0,8 mL (400 mg), dividida em até 4 administrações.

9 a 15 kg (1 a 3 anos): 0,2 a 0,5 mL (100 a 250 mg), por via intramuscular ou intravenosa lenta, em dose única. Dose máxima diária: 2 mL, dividida em até 4 administrações.

16 a 23 kg (4 a 6 anos): 0,3 a 0,8 mL (150 a 400 mg), por via intramuscular ou intravenosa lenta, em dose única. Dose máxima diária: 3,2 mL (1.600 mg), dividida em até 4 administrações.

24 a 30 kg (7 a 9 anos): 0,4 a 1 mL (200 a 500 mg), por via intramuscular ou intravenosa lenta, em dose única. Dose máxima diária: 4 mL (2.000 mg), dividida em até 4 administrações.

31 a 45 kg (10 a 12 anos): 0,5 a 1,5 mL (250 a 750 mg), por via intramuscular ou intravenosa lenta, em dose única. Dose máxima diária: 6 mL (3.000 mg), dividida em até 4 administrações.

46 a 53 kg (13 a 14 anos): 0,8 a 1,8 mL (400 a 900 mg), por via intramuscular ou intravenosa lenta, em dose única. Dose máxima diária: 7,2 mL (3.600 mg), dividida em até 4 administrações.

### Adultos

- *Dor e febre:*
    - 500 mg a 1.000 mg, por via oral, intramuscular ou intravenosa lenta, até de 6 em 6 horas.
- Nota: a administração intravenosa deve ser muito lenta para evitar reações hipotensivas; a velocidade de infusão não deve exceder 500 mg por minuto.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>7</sup>

- Biodisponibilidade oral não é afetada pelos alimentos
- Pico de concentração: entre 1 e 2 horas
- Ligação às proteínas plasmáticas: 58% (4-metilaminoantipirina - 4-MAA) e 48% (4-aminoantipirina - 4-AA).

- Extensivamente metabolizado no fígado.
- Metabólitos ativos: 4-metilaminoantipirina e 4-aminoantipirina.
- Extensivamente eliminado pelos rins.
- Meia-vida de eliminação: 2 a 3 horas.

### Efeitos adversos <sup>7</sup>

- Hipotensão.
- Porfiria intermitente aguda.
- Agranulocitose, anemia hemolítica, anemia aplásica.
- Anafilaxia.
- Broncoespasmo.
- Exantema, urticária, erupções cutâneas, diaforese, pênfigo, necrólise epidérmica tóxica.
- Náuseas, vômitos, irritação gástrica, xerostomia.
- Sonolência, cefaleia.

### Orientações aos pacientes <sup>7</sup>

- Orientar pacientes e cuidadores para a leitura cuidadosa do rótulo, de modo a identificar a concentração de dipirona solução oral (mg/mL), a dose considerando o peso e as instruções de uso.
- Instruir pacientes e cuidadores a utilizar o dispositivo de contagem de gotas disponível no medicamento, de modo a medir corretamente a dose da dipirona solução oral a ser administrada.
- Orientar os pacientes a relatarem hipertensão.
- Instruir os pacientes a observarem desconforto gastrointestinal e relatarem história de ulceração, sangramento ou perfuração gastrointestinal.
- Observar se o paciente encontra-se com infecções pré-existentes.
- Orientar os pacientes a relatarem disfunções renais ou hepáticas.
- Orientar que em caso de dor e febre causadas por arboviroses como dengue ou chikungun-



ya, a dipirona ou o paracetamol devem ser os medicamentos de escolha, já que os salicilatos, como o ácido acetilsalicílico, são contraindicados, pois podem causar ou agravar sangramentos.

#### Aspectos farmacêuticos <sup>8</sup>

- Conservar em temperatura ambiente, entre 15 °C e 30 °C. Proteger da luz e umidade.

#### Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal

- Comentário: Não há alteração na eliminação renal de dipirona em pacientes nefropatas. Entretanto, há acúmulo do metabólito 4-MAA, contribuindo para reações graves, sendo necessária a redução da dose de dipirona em pacientes com nefropatia aguda.

#### Referências

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Saúde da criança: crescimento e desenvolvimento - Cadernos de Atenção Básica, no 33. Disponível em [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude\\_crianca\\_crescimento\\_desenvolvimento.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_crianca_crescimento_desenvolvimento.pdf). 2012.
- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos da Atenção Básica: Saúde das Mulheres. Disponível em: [http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/protocolo\\_saude\\_mulher.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/protocolo_saude_mulher.pdf). 2016. p. 230.
- 4 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Acolhimento à demanda espontânea: queixas mais comuns na Atenção Básica. Ministério da Saúde, editor. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/acolhimento\\_demanda\\_espontanea\\_queixas\\_comuns.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/acolhimento_demanda_espontanea_queixas_comuns.pdf). 2012. p. 290.
- 5 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/14/dengue-manejo-adulto-crianca-5d.pdf>. 2015.
- 6 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Cadernos de Atenção Básica n. 28, Volume II - Acolhimento à demanda espontânea: queixas mais comuns na Atenção Básica. Disponível em: [http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/cadernos\\_ab/caderno\\_28.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/cadernos_ab/caderno_28.pdf). 2013.
- 7 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 8 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico da Anvisa. Informação do produto. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp). 2017.

## 46. DOXAZOSINA, MESILATO

#### Apresentações <sup>1</sup>

- Comprimidos 2 mg e 4 mg.

#### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde <sup>2,3</sup>

- Hipertensão.
- Hiperplasia prostática benigna.

### **Contraindicações** <sup>3,4</sup>

- Hipersensibilidade ao mesilato de doxazosina e outras quinazolininas ou outro componente da formulação.
- Histórico de hipotensão postural.
- Monoterapia para incontinência urinária por transbordamento ou anúria.

### **Precauções** <sup>3,4</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Carcinoma de próstata;
  - Edema pulmonar;
  - Insuficiência cardíaca;
  - Cirurgia de catarata;
  - Priapismo.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).
- Insuficiência hepática (ver apêndice C).
- Idosos (ver Apêndice E).

### **Esquemas de administração** <sup>4</sup>

#### **Adultos**

- *Hipertensão*: Iniciar com 1 mg, por via oral, uma vez ao dia. A dose pode ser ajustada para o dobro, de acordo com a resposta do paciente, no intervalo de 2 a 4 semanas. Dose de manutenção usual varia até 4 mg por dia. Dose máxima diária: 16 mg.
- *Hiperplasia prostática benigna*: Iniciar com 1 mg, por via oral, uma vez ao dia. A dose pode ser ajustada de acordo com a resposta do paciente, no intervalo de 1 a 2 semanas. Dose de manutenção usual varia de 2 a 4 mg por dia. Dose máxima diária: 8 mg.

### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes** <sup>3,5</sup>

- Biodisponibilidade cerca de 65%.
- Pico de concentração de 2 a 3 horas.
- Início de ação anti-hipertensiva em 1 a 2 horas.

- Ligação às proteínas plasmáticas 98%.
- Metabolismo hepático extensivo, via CYP3A4, CYP2D6 e CYP2C19.
- Excreção fecal cerca de 63% e renal 9%.
- Meia-vida de eliminação cerca de 22 horas.

### **Efeitos adversos** <sup>3</sup>

- Infarto do miocárdio (até 0,5%), hipotensão ortostática (0,3% a 2,2%), hipotensão (1,7% a 10%), bradicardia, palpitações (1,2% a 2%), disritmias cardíacas, edema (2,7% a 4%).
- Alopecia, exantema, urticária, prurido, eczema.
- Descontrole glicêmico, dislipidemias.
- Obstrução gastrointestinal, dor abdominal (1,3% a 2,4%), náuseas (1,2% a 4,3%).
- Leucopenia, trombocitopenia.
- Hepatite, hepatite colestática.
- Reações de hipersensibilidade.
- Acidente vascular cerebral (até 0,5%), astenia (1% a 6,9%), tontura (5,3% a 19%), vertigem (1,5 a 7%), cefaleia (4% a 15,8%), sonolência (1,2% a 5%).
- Síndrome da íris flácida intra-operatória, visão borrada.
- Distúrbios psicóticos, ansiedade (1,1%).
- Redução da taxa de filtração glomerular, poliúria (2%).
- Priapismo.
- Broncoespasmo, dispneia (1% a 2,6%), infecção do trato respiratório (4,8%).
- Angioedema, fadiga (8% a 12%).

### **Interações medicamentosas** <sup>3</sup>

- Não foram encontradas interações medicamentosas que atendessem aos critérios pré-estabelecidos para este formulário.

### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: Atravessa a placenta. Estudos em animais demonstraram efeitos nocivos no

feto, mas não há estudos controlados em mulheres grávidas. Usar na gravidez somente se os benefícios potenciais para a mãe justificarem os riscos para o feto.

#### Apêndice B - Fármacos e amamentação

- Comentário: Excretada no leite materno. Risco ao lactente não pode ser descartado. Devido à falta de informação de segurança e risco potencial para o feto, recomenda-se usar com cautela.

#### Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática

- Comentário: Não recomendado em pacientes com insuficiência hepática grave. Usar com cautela em pacientes com insuficiência hepática leve e moderada e em uso de medicamentos que alteram o metabolismo hepático.

#### Apêndice E - Fármacos e idosos

- Comentário: Evitar o uso ou usar e selecionar a dose com cautela. Idosos são suscetíveis aos efeitos posturais. Evite o uso em idosos com síncope, pois pode ocorrer hi-

potensão ortostática ou bradicardia e evitar o uso em mulheres com incontinência urinária de esforço ou mista, pois pode agravar o quadro.

#### Referências

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 5 Klasco R. K. (Ed). Martindale. The Extra-Pharmacopoeia. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://www.portaldapesquisa.com.br/>. 2016.

## 47. ENALAPRIL, MALEATO

#### Apresentações<sup>1</sup>

- Comprimidos 5 mg, 10 mg e 20 mg.

#### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde<sup>2,3</sup>

- Hipertensão.
- Insuficiência cardíaca.

#### Outras indicações<sup>3,4</sup>

- Disfunção cardíaca ventricular esquerda assintomática.

#### Contraindicações<sup>3,4</sup>

- Hipersensibilidade ao maleato de enalapril, enaprilato, outro inibidor da ECA ou componentes da formulação.
- Histórico de angioedema idiopático, hereditário, ou relacionado ao uso prévio de ECA.

#### Precauções<sup>5,4,3</sup>

- Usar com cuidado no caso de:
  - Risco de hipotensão;
  - Anestesia e cirurgia;

- Doença vascular periférica ou aterosclerose generalizada;
- Aldosteronismo primário;
- Doenças vasculares do colágeno em conjunto com insuficiência renal;
- Cardiomiopatia hipertrófica;
- Estenose aórtica grave ou sintomática.
- Monitorar potássio sérico, especialmente se houver insuficiência renal ou diabetes.
- Descontinuar o uso na ocorrência de tosse persistente e improdutiva.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (1º trimestre) e D (2º e 3º trimestres) (ver apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).
- Disfunção hepática (ver apêndice C).
- Insuficiência renal (ver Apêndice D).

### Esquemas de administração <sup>2,3</sup>

#### Crianças

- *Hipertensão*: de 1 mês até 16 anos de idade: iniciar com 0,08 mg por kg por dia, por via oral, uma vez ao dia. Ajustar, se necessário, até dose máxima de 0,58 mg/kg/dia (ou 40 mg/dia).
- *Insuficiência cardíaca*: 0,1 mg a 0,6 mg por kg por dia, por via oral, uma vez ao dia ou divididos em duas vezes ao dia, até dose máxima de 0,58 mg/kg/dia (ou 40 mg/dia).

#### Adultos

- *Hipertensão*: Iniciar com 5 mg, por via oral, uma vez ao dia. Ajustar, se necessário, a cada intervalo de duas a quatro semanas até o máximo de 40 mg/dia.
- *Insuficiência cardíaca*: Iniciar com 2,5 mg, por via oral, uma vez ou duas vezes ao dia. Ajustar, se necessário, ao longo de 2 a 4 semanas até o máximo de 20 mg duas vezes por dia.
- *Disfunção cardíaca ventricular esquerda assintomática*: Iniciar com 2,5 mg, por via oral, duas vezes ao dia. Ajustar, se necessário, con-

forme resposta clínica até o máximo de 10 mg duas vezes por dia.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>3,4</sup>

- Pico de concentração em 1 hora.
- Início da ação de 1 a 4 horas.
- Metabolismo hepático de 70%.
- Excreção renal de 61%.
- Meia-vida de eliminação: 1,3 horas para o pró-fármaco e 11 horas para a substância ativa.

### Efeitos adversos <sup>3</sup>

- Parada cardíaca (0,5% a 1%), infarto do miocárdio, síncope (0,5% a 2,2%), hipotensão ortostática (1,2%), hipotensão grave (0,9% a 6,7%), hipertensão paradoxal por uso concomitante de vasodilatador (27%).
- Síndrome de Stevens-Johnson (0,5% a 1%), necrólise epidérmica tóxica (0,5% a 1%), eritema multiforme (0,5% a 1%), pênfigo (0,5% a 1%), psoríase, alopecia, eritroderma (0,5% a 1%), pioderma, exantema (1,4%), líquen plano, hiperpigmentação, fotossensibilidade (0,5% a 1%).
- Hiperpotassemia (1% a 3,8%), hipoglicemia, hiperglicemia, hiponatremia, ginecomastia (0,5% a 1%).
- Pancreatite aguda, angioedema intestinal, obstrução intestinal (0,5% a 1%), estomatite (0,5% a 1%), náusea (1,4%), vômito (1,3%), diarreia (2,1%), alteração do paladar (0,5% a 1%).
- Depressão da medula óssea (0,5% a 1%), agranulocitose, anemia, eosinofilia, neutropenia (0,5% a 1%), trombocitopenia (0,5% a 1%), distúrbios da coagulação.
- Insuficiência hepática, hepatotoxicidade.
- Reações anafilactoides, púrpura de Henoch-Schönlein.
- Artralgia, mialgia, câibras (0,5% a 1%).

- Acidente vascular cerebral, ataxia, incapacidade psicomotora, astenia (1,1% a 1,6%), neuropatia periférica, cefaleia (1,8% a 5,2%), tontura (4,3% a 7,9%), vertigem (1,6%).
  - Ototoxicidade, surdez.
  - Depressão, distúrbio psicótico, alucinações visuais.
  - Insuficiência renal aguda, disfunção renal, elevação de ureia e creatinina sérica (0,2% a 20%).
  - Disfunção erétil (0,5% a 1%), prurido genital feminino.
  - Embolia pulmonar (0,5% a 1%), infarto pulmonar (0,5% a 1%), infiltrado pulmonar (0,5% a 1%), pneumonia eosinofílica (0,5% a 1%), asma (0,5% a 1%), tosse (1,3% a 2,2%), infecção respiratória superior (0,5% a 1%), obstrução nasal.
  - Angioedema (0,5% a 1%), fadiga (3%).
- Alteplase em uso concomitante a enalapril pode aumentar o risco de angioedema orolinguar. Durante e após várias horas do término da infusão de alteplase, monitorar paciente instituir terapia específica caso ocorra angioedema. Considerar a suspensão de alteplase.
  - Bloqueadores do receptor de angiotensina II podem aumentar efeito/toxicidade do enalapril. Evitar o uso concomitante, no entanto, se a coadministração é necessária, monitorar a pressão arterial, função renal e eletrólitos.
  - Capsaicina aumenta risco de ocorrer tosse pelo enalapril. Descontinuar a capsaicina caso ocorra tosse.
  - Clomipramina em uso com enalapril pode resultar em toxicidade por clomipramina. Monitorar os sinais de toxicidade e considerar ajuste de dose do antidepressivo.
  - Diuréticos de alça, diuréticos tiazídicos, bupivacaína e nesiritida podem resultar em hipotensão pronunciada e, no caso da bupivacaína bradicardia. Se possível, interromper o diurético 2 ou 3 dias antes de iniciar terapia com enalapril. Se não houver eficácia, reintroduzir o diurético. Outra alternativa é iniciar o enalapril em dose baixa à noite e monitorar a pressão arterial para uma hipotensão severa durante quatro horas após a dose inicial. Monitorar o paciente regularmente para hipotensão, volemia e peso corporal por até duas semanas após o ajuste de dose. No uso concomitante com nesiritida, monitorar o paciente para um aumento de hipotensão sintomática. Monitorar o paciente para instabilidade hemodinâmica quando submetido à anestesia por cloridrato de bupivacaína.
  - Diuréticos poupadores de potássio e suplementos de potássio podem resultar em hiperpotassemia transitória ou persistente, podendo chegar a arritmias graves. Monitorar

### Interações medicamentosas <sup>3</sup>

- *Associações contraindicadas*
  - Alisquireno tem o uso concomitante a enalapril contraindicado em pacientes com diabetes mellitus devido ao risco elevado de hiperpotassemia, hipotensão e insuficiência renal.
- *Interações de moderadas a graves:*
  - Ácido acetilsalicílico ou outros anti-inflamatórios não esteroides e rifampicina podem resultar em diminuição do efeito de enalapril. O uso concomitante deve ser feito sob monitoramento da eficácia anti-hipertensiva e avaliação da função renal, especialmente em pacientes idosos, hipovolêmicos ou com disfunção renal pré-existente.
  - Alfainterferona 2a, azatioprina, mercaptopurina em uso concomitante a enalapril pode resultar em alterações hematológicas. Administrar com cautela e monitorar o paciente para mielossupressão.



potássio sérico caso haja elevações persistentes durante uso combinado, especialmente em pacientes com disfunção renal, diabéticos ou idosos.

- Inibidores da mTOR em uso concomitante a enalapril podem aumentar o risco de angioedema. Administrar com cautela. Considerar a substituição de enalapril por bloqueador do receptor de angiotensina II.
- Tiomalato sódico de ouro em uso concomitante a enalapril pode resultar em reações nitritoides (rubor facial, náusea, vômito e hipotensão). Monitorar para esses sinais.

#### **Orientações aos pacientes** <sup>3, 4</sup>

- Advertir para evitar algumas atividades como dirigir veículos e operar máquinas.
- Orientar o paciente a informar ao profissional médico sinais/sintomas de hipotensão, dor de garganta ou febre tosse persistente, sintomas de insuficiência hepática ou renal.
- Orientar o paciente a procurar imediatamente um serviço de saúde caso ocorram sintomas de angioedema/hipersensibilidade (inchaço da face, extremidades, olhos, lábios ou língua, rouquidão, dificuldade de engolir ou respirar) ou angioedema intestinal (dor abdominal).
- Aconselhar o paciente a manter uma hidratação adequada durante o tratamento para evitar a depleção de volume e hipotensão.
- Orientar as mulheres em idade fértil sobre a intenção ou confirmação de gravidez e aleitamento materno.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Comentário: Distribuído no leite materno. Recomenda-se avaliar o risco benefício e descontinuar o medicamento ou a amamentação, após considerar a importância do medicamento para lactante. Risco de profunda hipotensão neonatal. Se necessário uso durante a

amamentação, monitorar pressão sanguínea do lactente.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Distribuído no leite materno. Recomenda-se avaliar o risco benefício e descontinuar o medicamento ou a amamentação, após considerar a importância do medicamento para a lactante. Risco de profunda hipotensão neonatal. Se necessário uso durante a amamentação, monitorar pressão sanguínea do lactente.

#### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Descontinuar o tratamento se o paciente apresentar icterícia ou elevação das enzimas hepáticas. Monitorar pacientes com insuficiência hepática. Síndrome hepática incluindo icterícia colestática progredindo para hepatite fulminante foram associadas a inibidores da enzima conversora de angiotensina.

#### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: “Monitorar a função renal após o início da terapia em pacientes com insuficiência cardíaca ou estenose da artéria renal. Não é necessário ajuste de dose se a depuração de creatinina for maior que 30 mL/minuto. Adultos com depuração de creatinina menor que 30 mL/minuto ou creatinina sérica maior que 3 mg por dL: iniciar com 2,5 mg uma vez por dia e titular conforme a resposta até o máximo de 40 mg por dia. Pacientes em hemodiálise devem usar 2,5 mg após diálise e ajustar a dose de acordo com a resposta da pressão arterial nos intervalos entre a hemodiálise.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.

- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: hipertensão arterial sistêmica. 1st ed. Disponível em: <http://dab.sau.gov.br/portaldab/biblioteca.php?conteu->

[do=publicacoes/cab37](http://dab.sau.gov.br/portaldab/biblioteca.php?conteudo=publicacoes/cab37). Brasília: Ministério da Saúde; 2013. p. 128.

- 3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 5 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.

## 48. EPINEFRINA

### Apresentação<sup>1</sup>

- Solução injetável 1 mg/mL.

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde<sup>2</sup>

- Anafilaxia (choque anafilático).

### Outras indicações<sup>3</sup>

- Reação de hipersensibilidade

### Contraindicações<sup>3</sup>

- Hipersensibilidade a aminas simpaticomiméticas.
- Dilatação cardíaca e insuficiência coronária.
- Tireotoxicose.
- Diabetes.
- Isquemia cerebral.
- Glaucoma.
- Choque não anafilático.
- Uso de inibidor da monoamino-oxidase dentro das 2 (duas) semanas anteriores ao início do uso da epinefrina.
- Arritmia cardíaca.

### Precauções<sup>3</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:

- História de doença cardíaca ou hipertensão;
- Doença cerebrovascular;
- Hipertireoidismo;
- Diabetes mellitus;
- Lesão da medula espinhal;
- Asma e enfisema de longa data com doença cardíaca degenerativa;
- Pacientes com constrição periférica e estimulação cardíaca
- Doença de Parkinson;
- Psiconeuroses.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).
- Idosos (ver apêndice E).

### Esquemas de administração<sup>2,3</sup>

#### Crianças

- *Anafilaxia*: 0,01 mg/kg, por via intramuscular, repetida, se necessário, a cada 5 minutos.

#### Adultos

- *Anafilaxia*: 0,2 mg a 0,5 mg, por via intramuscular ou subcutânea, repetida, se necessário, a cada 5 minutos.
- *Reação de hipersensibilidade*: 0,2 mg a 1 mg, por via subcutânea.

### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes**<sup>3</sup>

- Metabolizada pelo fígado. Rapidamente inativada e degradada por enzimas hepáticas e de outros tecidos. É metabolizada pela monoamina oxidase (MAO) e catecol-O-metiltransferase (COMT).
- Eliminada pelos rins.

### **Efeitos adversos**<sup>3</sup>

- Arritmia cardíaca, angina, hiperreflexia autonômica, bradicardia, hipertensão aguda, infarto do miocárdio, isquemia miocárdica, palpitação, síncope, taquicardia, vasoconstrição, fibrilação
- ventricular.
- Palidez, sudorese, necrose tecidual.
- Acidose.
- Náusea, vômito.
- Trombocitose reativa.
- Astenia, hemorragia cerebral, tontura, cefaleia, convulsão, tremor.
- Obstrução funcional do ducto nasolacrimal.
- Ansiedade, agitação.
- Nefrotoxicidade.
- Edema pulmonar.

### **Interações medicamentosas**<sup>3</sup>

- *Interações de moderadas a graves:*
- Antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina, imipramina): o uso concomitante pode resultar em taquicardia, arritmias e hipertensão, pela inibição da recaptação da norepinefrina. Monitorar o paciente cuidadosamente e reduzir a dose da epinefrina.
- Betabloqueadores (carvedilol, labetalol, metipranolol, nadolol, oxprenolol, pindolol, propranolol, tertatolol, timolol): o uso concomitante pode causar hipertensão, bradicardia e resistência a epinefrina na anafilaxia. Se possível, evitar o uso concomitante; entretanto, se usa-

do, monitorar pressão arterial cuidadosamente; se um betabloqueador não seletivo causar resistência a epinefrina na anafilaxia, glucagon pode ser efetivo em uma dose de 1 mg ou mais por via intravenosa a cada 5 minutos.

- Entacapona: o uso concomitante pode resultar em risco aumentado de taquicardia, hipertensão e arritmias. Deve-se ter cuidado durante a administração, pacientes devem ser monitorados em relação a efeitos cronotrópicos e arritmogênicos elevados da epinefrina.
- Halotano: o uso concomitante pode resultar em toxicidade ventricular (arritmia ventricular). Monitorar eventuais arritmias.

### **Orientações aos pacientes**<sup>3,4</sup>

- Orientar o paciente a procurar assistência médica caso observe alterações cardiovasculares, metabólicas (hiperglicemia, alterações das funções da tireoide) ou dificuldade de urinar.
- Instruir o paciente a informar aos profissionais de saúde sobre o uso de medicamentos habituais.
- Instruir o paciente que experimenta uma reação anafilática para procurar assistência médica após o uso, mesmo que os sintomas melhorem.
- Alertar que os efeitos secundários podem incluir palpitações, pele pálida, transpiração, náuseas, vômitos, astenia, tonturas, dor de cabeça, tremor ou ansiedade.
- Orientar as mulheres a relatarem ao médico se estão grávidas ou planejam engravidar ou amamentar.

### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: Atravessa a placenta. Não há estudos suficientes em mulheres grávidas. Risco aumentado de anoxia fetal e aborto espontâneo. Uso não recomendado em grávidas com

pressão arterial acima de 130/80 mmHg e outras doenças cardiovasculares. Usar na gravidez somente se os benefícios potenciais para a mãe justificarem os riscos para o feto.

#### Apêndice B - Fármacos e amamentação

- Comentário: Não se sabe se este medicamento é distribuído no leite materno. Considerado compatível com a amamentação quando usado como antiarrítmico ou antiasmático. Segurança não determinada para uso em anafilaxia.

#### Apêndice E - Fármacos e idosos

- Comentário: Usar com cautela. Risco aumentado de efeitos adversos em pacientes idosos.

#### Referências

1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de

Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.

2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Cadernos de Atenção Básica n. 28, Volume II - Acolhimento à demanda espontânea: queixas mais comuns na Atenção Básica. Disponível em: [http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/cadernos\\_ab/caderno\\_28.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/cadernos_ab/caderno_28.pdf). 2013.

3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

4 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 49. ESPIRONOLACTONA

#### Apresentações<sup>1</sup>

- Comprimidos 25 mg e 100 mg.

#### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde<sup>2,3</sup>

- Hipertensão arterial sistêmica.
- Insuficiência cardíaca congestiva.
- Hirsutismo.

#### Outras indicações<sup>4,5</sup>

- Ascite associado à cirrose em adultos.
- Edema associado à cirrose.
- Síndrome nefrótica.
- Diagnóstico e tratamento de hiperaldosteronismo primário em adultos.
- Hipopotassemia em adultos.

#### Contraindicações<sup>4,6,5</sup>

- Hipersensibilidade à espironolactona ou a

outros ingredientes da formulação.

- Hiperpotassemia.
- Anúria.
- Insuficiência renal aguda ou prejuízo substancial da função renal.
- Doença de Addison.

#### Precauções<sup>4,6,5</sup>

- Pacientes pediátricos: a segurança e eficácia não estão totalmente estabelecidas.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (Ver apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).
- Insuficiência hepática (ver Apêndice C).
- Insuficiência renal leve e moderada (ver Apêndice D).
- Idosos (risco aumentado de hiperpotassemia) (ver apêndice E).

## Esquemas de administração <sup>2, 3, 4, 5, 6</sup>

### Crianças

- *Edema*: Dose inicial: 3,3 mg por kg, por via oral, uma vez ao dia ou dividida em duas doses, a cada 12 horas.
- Alternativamente, a dose inicial de 60 mg/m<sup>2</sup>/dia, dividida em duas administrações. Dose máxima diária: 3,3 mg/kg (até 100 mg).
- *Hipertensão arterial sistêmica*: Dose inicial: 1 mg/kg, por via oral, uma vez ao dia ou dividida em duas doses, a cada 12 horas. Ajustar, se necessário, até 3,3 mg/kg, uma vez ao dia, ou em duas doses divididas. Dose máxima diária: 3,3 mg/kg (até 100 mg).
- *Diagnóstico de hiperaldosteronismo primário*: Dose inicial: 125 a 375 mg por m<sup>2</sup> em doses divididas ao longo de 24 horas.
- *Diagnóstico presuntivo de hiperaldosteronismo primário* : deve ser considerado se os níveis séricos de potássio aumentam durante a terapia, mas diminuem quando o medicamento é interrompido.

### Adultos

- *Ascite e edema associada à cirrose*: Dose inicial de 100 mg, por via oral, uma vez ao dia ou dividida em duas doses, a cada 12 horas. Administrar a dose inicial por 5 dias ou mais como monoterapia; se a resposta for satisfatória, titular até a dose ideal. Dose de manutenção: 25 a 200 mg por dia, por via oral, uma vez ao dia ou dividida em duas doses, a cada 12 horas. Dose máxima: 400 mg por dia. Se a resposta for inadequada depois dos 5 dias iniciais, considerar a adição de outro diurético. Não ajustar a posologia da espironolactona durante a terapia diurética combinada.
- *Hipertensão arterial sistêmica; hipopotassemia*: Dose inicial: 25 a 100 mg, por via oral, uma vez ao dia ou dividida em duas doses, a cada 12 horas. Ajustar a dose com um intervalo de 2 semanas. Nota: monitorar cuidado-

samente a pressão arterial durante a titulação das doses. A resposta hipotensora plena pode exigir duas semanas ou mais.

- *Insuficiência cardíaca congestiva*: Dose inicial: 12,5 a 25 mg, por via oral, uma vez ao dia, em pacientes com concentrações séricas de potássio de até 5,5 mEq/L e creatinina sérica de até 2,5 mg/dL. Se tolerado, após 4 semanas, pode-se aumentar para 25 mg uma ou duas vezes por dia, se as concentrações séricas de potássio estiverem até 5,0 mEq/L e a taxa de filtração glomerular for maior que 50 mL/minuto por 1,73 m<sup>2</sup>.
- *Diagnóstico de hiperaldosteronismo primário*: 400 mg por dia, durante 3 a 4 semanas. Correção da hipopotassemia e hipertensão constituem dados sugestivos para o diagnóstico de aldosteronismo primário. Teste a curto prazo: 400 mg, por via oral, por dia, durante 4 dias. Diagnóstico presuntivo de hiperaldosteronismo primário deve ser considerado se os níveis séricos de potássio aumentam durante a terapia, mas diminuem quando a droga é interrompida.
- *Tratamento de hiperaldosteronismo primário*: 100 a 400 mg ao dia, por via oral, como preparação para a cirurgia (adrenalectomia). Dose inicial para pacientes não aptos para cirurgia: 400 mg ao dia, por via oral. Dose de manutenção: 100 a 300 mg por dia. Utilizar a menor dose eficaz para a terapia de manutenção a longo prazo.
- *Hirsutismo*: 50 ou 100 mg por dia, por via oral, uma ou duas vezes ao dia, podendo-se administrar até o máximo de 200 mg por dia.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>5</sup>

- A presença de alimento aumenta a biodisponibilidade oral do medicamento.
- A resposta terapêutica tem início em 2 a 4 horas.



- Efeito diurético máximo é alcançado no terceiro dia e persiste por 2-3 dias após a descontinuação.
- Ligação a proteínas plasmáticas maior que 90%.
- Biodisponibilidade oral de cerca de 73%
- A duração da ação é de 16 a 24 horas (após dose única).
- Pico de concentração é alcançado em 1 a 3 horas.
- Distribuído através da placenta (fármaco e metabólitos). A canrenona é distribuída para o leite.
- Rápida e extensivamente metabolizada. Metabolismo hepático.
- Meia-vida de eliminação de 1,3 a 1,4 horas.
- Eliminado pelo rim (47 a 57%) e fezes (35 a 41%).

#### **Efeitos adversos** <sup>5</sup>

- Hipotensão.
- Alopecia, dermatite de contato, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, urticária.
- Porfíria aguda intermitente, câncer de mama, desordem da glândula adrenal, desordem de eletrólitos, ginecomastia, hiperglicemia, hipercalemia, hiperuricemia, hipocalcemia, alcalose hipoclorêmica, hipomagnesemia, hiponatremia, hipovolemia, acidose metabólica, aumento de nitrogênio ureico no sangue sérico.
- Diarreia, hemorragia gástrica, gastrite, úlcera gastrointestinal, náusea e vômito.
- Agranulocitose, contagem de eosinófilos levantada, leucopenia, trombocitopenia.
- Reação de drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos, reação de hipersensibilidade, lúpus eritematoso sistêmico.
- Câimbra na perna, osteomalácia.
- Ataxia, confusão, sonolência.

- Diminuição da função renal, nefrotoxicidade.
- Cisto do ovário, transtorno da menstruação, disfunção erétil, disfunção sexual.
- Câncer de mama, efeito cancerígeno.

#### **Interações medicamentosas** <sup>5</sup>

- *Interações de moderadas a graves:*
  - Ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não-esteroidais (exemplos: ácido mefenâmico, celecoxibe, etodolaco e meloxicam): podem reduzir o efeito da espironolactona. Monitorar paciente quanto a redução do efeito diurético, alterações na pressão sanguínea, alterações de peso corporal, produção de urina e níveis séricos de potássio e creatinina.
  - Digoxina: risco aumentado de toxicidade por digoxina. Na introdução da terapia com espironolactona em pacientes recebendo digoxina recomenda-se um decréscimo de 15% a 30% da dose de digoxina ou a modificação da frequência da dose. Monitorar pacientes quanto a sinais de toxicidade.
  - Arginina, inibidores da ECA (exemplos: captopril, maleato de enalapril e ramipril): risco aumentado de hiperpotassemia. Monitorar os níveis de potássio sérico para elevações persistentes, especialmente em pacientes com disfunção renal ou diabetes e idosos (inibidores da ECA). Se a arginina for iniciada em paciente recebendo a espironolactona a mais de dois dias, monitorar o potássio sérico intimamente.
  - Cloridrato de sotalol: pode ter o risco de cardiotoxicidade aumentado por diuréticos. Monitorar o paciente para sinais de toxicidade sotalol, tais como intervalo prolongado QT, desmaios, tonturas e taquicardia.
  - Alcaçuz: risco de hipopotassemia e/ou redução da efetividade do diurético. Evitar o uso de alcaçuz durante o tratamento.

### **Orientações aos pacientes** <sup>5,6</sup>

- Orientar para evitar ingestão excessiva de suplementos de potássio, alimentos ricos em potássio ou substitutos do sal.
- Orientar o paciente a relatar sinais/sintomas de hiperpotassemia (parestesia, fraqueza muscular, fadiga, paralisia flácida das extremidades, bradicardia), hemorragia gástrica / gastrite e lúpus eritematoso sistêmico.
- Evitar algumas atividades que exijam alerta mental ou coordenação (ex.: dirigir veículos e operar máquinas) até que os efeitos no indivíduo sejam conhecidos.
- Recomendar não ingerir bebida alcoólica concomitantemente a espironolactona.
- Advertir sobre o potencial do medicamento causar: ginecomastia, úlceras cutâneas, diarreia, náuseas, vômitos, dores de estômago, cefaléia, letargia, confusão, menstruação anormal e impotência sexual.
- Importância de informar ao profissional existência ou previsão de terapia(s) concomitante(s), incluindo medicamentos isentos de prescrição e doenças concomitantes.
- Informar ao profissional médico sobre a intenção ou confirmação de gravidez e aleitamento materno.
- Monitorar periodicamente eletrólitos sanguíneos em relação à hiperpotassemia, hiponatremia e hipomagnesemia, principalmente se o paciente está sob terapia parenteral de reposição de fluidos ou apresenta vômitos excessivos.

### **Aspectos farmacêuticos** <sup>5</sup>

- Armazenar à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C. Manter ao abrigo de umidade, congelamento e calor excessivo.

### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: C

- Comentário: Diuréticos poupadores de potássio não são recomendados durante a gravidez. Diuréticos são contraindicados em grávidas com redução da perfusão útero-placentária como na pré-eclâmpsia ou com hemoconcentração grave, pelo potencial de agravar o quadro devido à depleção do volume intravascular.

### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Metabólitos distribuídos no leite. Recomenda-se avaliar o risco benefício e descontinuar o medicamento ou a amamentação, após considerar a importância do medicamento para a lactante.

### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Iniciar com a menor dose preconizada e titular gradualmente. Usar com cautela em pacientes com comprometimento da função hepática. Pequenas alterações do equilíbrio hidroeletrólítico podem precipitar coma hepático. Monitorar as concentrações de eletrólitos séricos e urinários.

### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: Contraindicado em pacientes com anúria, insuficiência renal aguda ou comprometimento substancial da função renal. Monitorar as concentrações séricas e urinárias de eletrólitos.  
Ajuste de dose em adultos:  
- Taxa de Filtração Glomerular (TFG) maior ou igual a 50 mL/minuto por 1,73 m<sup>2</sup>: iniciar com 12,5 mg a 25 mg, por via oral, uma vez por dia. Após quatro semanas, a dose de manutenção pode ser ajustada, se necessário para 25 mg, por via oral, uma ou duas vezes ao dia (se o potássio sérico for menor ou igual a 5 mEq/L\*).

- TFG de 30 a 49 mL/minuto: iniciar com 12,5 mg por via oral uma vez por dia ou em dias alternados. Após quatro semanas, a dose de manutenção pode ser ajustada, se necessário: 12,5 mg a 25 mg por via oral, uma vez por dia (se o potássio sérico for menor ou igual a 5 mEq/L\*).

- TFG menor que 30 mL/minuto: o uso pode ser prejudicial devido à hipercalemia potencialmente fatal ou insuficiência renal.

\*Se os níveis de potássio sérico forem superiores a 5 mEq/L ou houver piora da função renal, manter a dose inicial por pelo menos 72 horas até alcançar potássio sérico menor que 5 mEq/L ou a melhora da função renal. Considerar reiniciar com uma dose reduzida.”

#### Apêndice E - Fármacos e idosos

- Comentário: Evitar o uso em idosos com depuração de creatinina menor que 30 mL/minuto devido ao risco de hiperpotassemia. Potássio sérico acima de 6 mEq (mmol) pode desencadear arritmias cardíacas. Monitorar as concentrações de eletrólitos séricos e urinários.

#### Referências

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.

2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: hipertensão arterial sistêmica. 1st ed. Disponível em: <http://dab.saude.gov.br/portaldab/biblioteca.php?conteudo=publicacoes/cab37>. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. p. 128.

- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 1.321, de 25 de novembro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Síndrome de Ovários Policísticos e Hirsutismo/Acne. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/03/pcdt-sindr-ovarios-polic-hirsutism-o-acne-livro-2013.pdf>. 2013.

- 4 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.

- 5 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

- 6 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

- 7 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 50. FENITOÍNA SÓDICA

### Apresentações <sup>1</sup>

- Comprimido 100 mg.
- Suspensão oral 20mg/mL
- Solução injetável 50 mg/mL.

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde <sup>2, 3, 4</sup>

- Epilepsia – crises tônico-clônicas generali-

zadas, focais complexas, ou combinação de ambas.

- Prevenção e tratamento de crises epiléticas durante ou após procedimento neurocirúrgico.
- Tratamento das crises tônicas, próprias da síndrome de Lennox-Gastaut.

### **Outras indicações** <sup>2,3</sup>

- Estado de mal epilético.

### **Contraindicações** <sup>2,3</sup>

- Hipersensibilidade a hidantoínas ou a outros componentes do produto.
- Porfiria aguda.
- Bradicardia sinusal (uso parenteral).
- Bloqueio sinoatrial (uso parenteral).
- Bloqueio cardíaco de graus 2 e 3 (uso parenteral).
- Síndrome de Stokes-Adams (uso parenteral).

### **Precauções** <sup>2,3,5</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Diabetes mellitus;
  - Insuficiência cardíaca congestiva;
  - Porfiria;
  - HLA-B\*1502-positivos (há aumento do risco de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica; evitar utilizar como uma alternativa para carbamazepina em pacientes com teste positivo para esse alelo);
  - Metabolizadores lentos (verificar os níveis plasmáticos de fenitoína se surgirem sinais de toxicidade no SNC);
  - Hipoalbuminemia (interpretar as concentrações plasmáticas de fenitoína com cautela).
  - Uso de álcool (uso agudo: eleva os níveis plasmáticos de fenitoína; uso prolongado: reduz os níveis).
- Podem ocorrer reações cutâneas graves e fatais (por exemplo, necrose epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson), bem como reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos. Interromper o uso do medicamento, a menos que não seja estabelecida relação com o mesmo.
- Pode ocorrer hepatotoxicidade aguda, incluindo insuficiência hepática e morte; descontinuar o medicamento e não administrar novamente.

- Pode ocorrer linfadenopatia local e generalizada; acompanhamento prolongado é recomendado em todos os casos e terapia alternativa deve ser utilizada se for possível.
- Pode ocorrer diminuição da densidade óssea e fraturas ósseas; realizar monitoramento e tratamento caso necessário.
- Pode ocorrer delírio, psicose, encefalopatia ou disfunção cerebelar; monitorar os níveis plasmáticos de fenitoína e reduzir a dose ou interromper o tratamento se os sintomas persistirem.
- Pode ocorrer hipotensão e depressão respiratória (uso parenteral); recomenda-se realizar monitoramento e métodos de reanimação devem estar disponíveis.
- Pode ocorrer distúrbio hemorrágico em recém-nascidos expostos à fenitoína durante a gestação; administrar vitamina K à mãe antes do parto e no recém-nascido após o nascimento.
- Monitorar o local da infusão frequentemente durante a administração intravenosa e nas 72 horas subsequentes.
- Considerar suplementação com vitamina D em pacientes imobilizados por longos períodos de tempo ou que apresentam uma exposição inadequada ao sol ou baixa ingestão de cálcio.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).
- Insuficiência hepática (ver apêndice C).
- Insuficiência renal (ver apêndice D).
- Idosos (ver apêndice E).

### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes** <sup>3</sup>

- Biodisponibilidade de 20% a 90%; alimento aumenta absorção.

- Pico de concentração plasmática de 1,5 a 3 horas (via oral) e 20 a 35 minutos (via intravenosa).
- Ligação a proteínas plasmáticas: 88-93%.
- Volume de distribuição: 0,5 a 1,0 L/kg (via oral) e de 0,95 L/kg (via intravenosa).
- A fenitoína é distribuída no cérebro, saliva, leite materno e placenta (concentrações séricas fetais iguais às da mãe).
- Concentração terapêutica: 10 a 20 microgramas/mL.
- Início de ação: 7 a 10 dias (via oral) e imediato (via intravenosa).
- Pacientes com problemas renais ou hepáticos apresentam maiores frações livres de fenitoína no sangue.
- Metabolismo hepático, via CYP2C9 e CYP2C19; fenitoína é um importante indutor de enzimas hepáticas, especialmente o CYP3A4.
- Excreção biliar e renal.
- O *clearance* da fenitoína diminui em 20% em pacientes idosos.
- A meia-vida de eliminação de 14 horas (via oral) e 10 a 15 horas (via intravenosa).

### Efeitos adversos <sup>3</sup>

- Poliartrite nodosa, assistolia, bradiarritmia, parada cardíaca, disritmia, hipotensão, fibrilação ventricular.
- Edema de face, eritema multiforme, eritema escarlatiniforme, hipertricose, erupção morbiliforme, Síndrome da Luva Púrpura, erupção cutânea purpúrica, exantema (5% a 10%), síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, dermatoses bolhosas, reação no local da injeção (como abscesso, irritação, inflamação e necrose).
- Alterações no metabolismo da vitamina D, ginecomastia, hiperglicemia, hiperprolactinemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hipopro-

teinemia, dislipidemias.

- Agranulocitose, anemia aplástica, eosinofilia, granulocitopenia, anemia hemolítica, leucopenia, macrocitose, anemia megaloblástica, mielossupressão, neutropenia, pancitopenia, porfiria, trombocitopenia, desordens de coagulação.
- Necrose hepática, hepatotoxicidade, insuficiência hepática, hepatite tóxica.
- Reação anafilatóide, anafilaxia, síndrome da hipersensibilidade a anticonvulsivantes (0,01% a 0,1%), reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos, deficiência de imunoglobulinas, linfadenopatia, lúpus eritematoso sistêmico.
- Artrite, diminuição da densidade mineral óssea, miopatia, fratura óssea, miastenia grave, osteomalácia, osteoporose, rabdomiólise, movimentos espasmódicos.
- Ataxia, degeneração cerebelar, coreoatetose, problemas de coordenação, tontura, discinesia, cefaleia, alterações na cognição, insônia, monoplegia, mutismo, nistagmo, parestesia, neuropatia sensorial, tremor, alterações na fala, sonolência, vertigem.
- Catarata, deficiência na visão de cores, oftalmoplegia.
- Agitação, confusão, alucinações, transtornos psicóticos agudos, pensamentos suicidas.
- Nefrite intersticial, nefrotoxicidade, insuficiência renal.
- Pneumonia, fibrose pulmonar, infiltrado pulmonar, insuficiência respiratória.
- Doença de Peyronie, priapismo.
- Constipação intestinal, aumento gengival e dos lábios, disgeusia, náusea, vômito.

### Interações medicamentosas <sup>3</sup>

- *Associações contraindicadas*
- Praziquantel e telaprevir tem o uso contraindicado a fenitoína por resultar em significati-



- va diminuição das concentrações plasmáticas de praziquantel e telaprevir e potencial perda de eficácia.
- *Interações de moderadas a graves*
    - Ácido fólico: pode resultar em declínio das concentrações de ácido fólico no sangue, bem como diminuição da efetividade de fenitoína. Recomenda-se monitorar pacientes para declínio do controle das convulsões.
    - Carbamazepina: pode resultar em diminuição das concentrações plasmáticas tanto de carbamazepina, quanto de fenitoína. Recomenda-se monitorar concentrações de ambos os fármacos e considerar ajustes de dose.
    - Cetoconazol: pode ocorrer aumento da exposição à fenitoína e diminuição da exposição ao cetoconazol. Uso concomitante deve ser evitado e a administração de fenitoína deve ser evitada duas semanas antes de iniciar a terapia com cetoconazol, a menos que os benefícios justifiquem os riscos potenciais. Em caso de uso concomitante, monitorar concentrações plasmáticas de fenitoína e ajustar a dose de cetoconazol se necessário.
    - Ciclofosfamida: pode ocorrer aumento das concentrações plasmáticas do metabólito ativo da ciclofosfamida e aumento da toxicidade. Considerar um fármaco antiepiléptico que não provoque indução enzimática hepática. Se o uso concomitante de ciclofosfamida e fenitoína for necessário, a dose inicial de ciclofosfamida deve ser reduzida e os níveis do metabólito ativo devem ser monitorados para ajustes de dose.
    - Ciprofloxacino: pode resultar no aumento ou decréscimo das concentrações de fenitoína no sangue. Recomenda-se monitorar concentrações plasmáticas de fenitoína logo após associação para evitar descontrole das convulsões e prevenir efeitos tóxicos de fenitoína quando ciprofloxacino for descontinuado; descontinuar ciprofloxacino se convulsões ocorrerem.
  - Contraceptivos hormonais: pode resultar em diminuição da efetividade contraceptiva. Recomenda-se aconselhar mulheres a utilizarem outros métodos contraceptivos.
  - Diazepam: pode resultar em alterações nas concentrações plasmáticas de fenitoína. Recomenda-se monitorar concentrações plasmáticas de fenitoína e ajustar dose caso seja necessário.
  - Doxorrubicina: pode ocorrer redução da exposição à fenitoína e doxorrubicina. Uso concomitante deve ser evitado.
  - Erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*): pode resultar na redução da efetividade da fenitoína, podendo precipitar convulsões. Evitar o uso concomitante.
  - Fluconazol: pode resultar em aumento da toxicidade da fenitoína. Recomenda-se monitorar níveis de fenitoína e possíveis sintomas de toxicidade; considerar prescrição de antifúngico tópico, caso seja clinicamente apropriado.
  - *Ginkgo biloba*: pode resultar em diminuição do efeito de anticonvulsivantes. Recomenda-se evitar essa associação. Caso ocorra recidiva das convulsões, questione o paciente sobre o possível uso de *Ginkgo biloba*.
  - Lidocaína: pode ter suas concentrações plasmáticas diminuídas e efeito depressivo cardíaco aditivo. Esta associação deve ser feita com cautela. Monitorar função cardíaca do paciente. Se possível, evitar em pacientes com doenças cardíacas diagnosticadas.
  - Metotrexato: pode resultar em diminuição da efetividade da fenitoína e aumento do risco de toxicidade do metotrexato. Recomenda-se monitorar possíveis efeitos tóxicos do metotrexato (leucopenia, trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidade, ulcerações de mucosas), bem como níveis plasmáticos de fenitoína.

- Nifedipino: pode resultar em diminuição da concentração plasmática de nifedipino. Recomenda-se evitar seu uso concomitante a fenitoína e considerar outro fármaco para a terapia anti-hipertensiva.
- Nimodipino: pode ocorrer redução da eficácia de nimodipino. O uso concomitante destes dois fármacos deve ser evitado.
- Paracetamol: pode diminuir a efetividade do paracetamol e aumentar o risco de hepatotoxicidade. Recomenda-se evitar uso de paracetamol em altas doses, ou a longo prazo; monitorar possível hepatotoxicidade.
- Prednisona: pode resultar em diminuição da efetividade da prednisona. Recomenda-se monitorar a efetividade terapêutica da prednisona (um aumento de duas vezes ou mais da dose do corticoide pode ser requerida).
- Rifampicina: pode ocorrer redução da exposição à fenitoína e/ou rifampicina. Monitorar níveis plasmáticos de fenitoína e considerar ajuste de dose de ambos os fármacos, se necessário.
- Sertralina: pode aumentar o risco de efeitos tóxicos da fenitoína e diminuir a efetividade da sertralina. Recomenda-se monitorar concentrações plasmáticas de fenitoína e ajustar doses de ambas caso seja necessário.
- Sinvastatina: pode resultar em perda da efetividade de sinvastatina. Recomenda-se monitorar a efetividade da sinvastatina.
- Teofilina: pode ocorrer redução da exposição à fenitoína e/ou teofilina. Monitorar os níveis plasmáticos de fenitoína e/ou teofilina e considerar ajuste de dose, se necessário.
- Voriconazol: pode ocorrer aumento das concentrações plasmáticas de fenitoína e diminuição das concentrações plasmáticas de voriconazol. Monitorar as concentrações plasmáticas e efeitos adversos da fenitoína; aumentar a dose de manutenção de voriconazol

de 4 mg/kg para 5 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas, ou de 200 mg para 400 mg por via oral a cada 12 horas (para pacientes com menos de 40 kg, aumentar de 100 mg para 200 g a cada 12 horas por via oral).

#### **Orientações aos pacientes<sup>5</sup>**

- Investigar possível hipersensibilidade à fenitoína e compostos relacionados antes de iniciar o tratamento.
- Orientar mulheres a comunicar imediatamente ao médico casos de gravidez, aleitamento materno, ou desejo de engravidar.
- Orientar pacientes a realizar higiene bucal adequada e acompanhamento odontológico devido à possibilidade de ocorrência de hiperplasia gengival e suas complicações.
- Encorajar pacientes a informar ao médico caso utilizem álcool e outras drogas, devido ao elevado potencial de interação da fenitoína com essas substâncias.
- Orientar pacientes diabéticos a reportar possível descontrole do nível glicêmico.
- Informar os pacientes sobre os possíveis efeitos adversos da fenitoína, como reações cutâneas, linfadenopatia, hepatotoxicidade, sangramentos, sintomas de infecção, alterações cardíacas e hematológicas, bem como depressão e ideação suicida. Instruir paciente a reportar caso apresente qualquer efeito.
- Aconselhar o paciente a evitar atividades que exijam atenção ou coordenação até verificar os possíveis efeitos do medicamento (podem ocorrer problemas de coordenação, tontura ou sonolência).
- Informações adicionais para o processo de orientação de pacientes estão disponíveis na versão do FTN para o usuário.

#### **Aspectos farmacêuticos<sup>3,6</sup>**

- Formas orais

- Armazenar à temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C, protegido da luz. Não congelar a suspensão oral.
- Em baixas temperaturas, a solução de fenitoína pode formar um precipitado que usualmente se dissolve após retornar à temperatura ambiente, entretanto, não utilizar se a solução não estiver límpida.
- Observar orientação específica do fabricante quanto à diluição, compatibilidade e estabilidade do produto.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: D
- Comentário: Evidência de risco significativo de anormalidades congênitas fetais, síndrome fetal devida à hidantoína (deficiência de crescimento pré-natal, microcefalia e deficiência mental) e hemorragia ao nascimento. Usar durante a gravidez apenas se claramente necessário. Relação risco benefício favorece o uso contínuo durante a gravidez em mulheres cujo controle das crises convulsivas depende do medicamento. Se administrada durante a gravidez, monitorar as concentrações séricas de fenitoína e ajustar a dose com o menor nível sérico necessário para controlar as convulsões.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Excretada no leite materno. Considerado compatível com a amamentação, devido ao risco de efeitos adversos no lactente, recomenda-se avaliar o risco benefício e se usado durante a amamentação, monitorar os efeitos adversos no lactente.

#### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Reduzir a dose para evitar toxicidade. Pacientes com doença hepática pos-

suem aumento da fração de fenitoína livre, interpretar com cautela a concentração plasmática total. Se houver hepatotoxicidade descontinuar medicamento.

#### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: A fenitoína usada em doses altas pode aumentar a concentração de glicose no sangue resultando em hiperglicemia e glicosúria. Pacientes com problemas renais podem ser mais suscetíveis a esse efeito. Recomenda-se monitorar. Pacientes com doença renal possuem aumento da fração de fenitoína livre, interpretar com cautela a concentração plasmática total.

#### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Evitar o uso em idosos com histórico de quedas ou fraturas (a menos que sejam usados para convulsões), pois pode causar síncope, comprometimento da função psicomotora ou ataxia. A fenitoína sofre biotransformação hepática, o clearance da fenitoína diminui em 20% em pacientes idosos que podem ser mais suscetíveis a reações adversas e apresentar sinais de toxicidade, monitorar. Pode ser necessário ajuste de dose, recomenda-se iniciar com 3 mg/kg/dia em doses fracionadas e ajustar de acordo com as concentrações plasmáticas e resposta do paciente.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical

Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.

- 3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria conjunta SAS/SCTIE/MS no 17, de 21 de junho

de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>. 2018.

- 5 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 6 Klasco R. K. (Ed). Martindale. The Extra-Pharmacopoeia. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://www.portaldapesquisa.com.br/>. 2016.

## 51. FENOBARBITAL

### Apresentação <sup>1,2</sup>

- Comprimido 100 mg.
- Solução oral 40 mg/mL.
- Solução injetável 100 mg/mL.

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde <sup>3</sup>

- Crises epilépticas focais e generalizadas de pacientes de qualquer idade, inclusive recém-nascidos.

### Outras indicações <sup>4</sup>

- Estado de mal epiléptico.

### Contraindicações <sup>5,6</sup>

#### Fenobarbital e fenobarbital sódico

- Porfiria intermitente aguda (manifesta ou história familiar)
- Uso concomitante de rilpivirina
- Hipersensibilidade a fenobarbital e a outros barbitúricos
- Insuficiência hepática acentuada (Apêndice C)
- Doença respiratória com evidência de dispneia ou obstrução (Apêndice X)
- História de dependência a sedativo ou hipnótico; doses normais podem não ser efetivas ou contribuir para mais aumento de dose.

#### Fenobarbital sódico

- Administração intra-arterial; podem ocorrer reações adversas constando de dor transitória até gangrena.
- Doses altas em pacientes com síndrome nefrótica.
- Desconforto respiratório grave com dispneia ou obstrução
- Hipersensibilidade a barbitúricos.
- Administração subcutânea; pode ocorrer irritação cutânea variando de sensibilidade e eritema até necrose.

#### Precauções <sup>5,6</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Sinais antecipatórios de coma hepático (monitorar sinais e não administrar o fenobarbital);
  - Crianças e pacientes debilitados (hipercinesia frequentemente relatada, depressão ou confusão mental);
  - Categoria de risco na gravidez (FDA):
  - Aleitamento materno (ver Apêndice B);
  - Insuficiência hepática (ver Apêndice C);
  - Insuficiência renal (ver Apêndice D);
  - Idosos: alto potencial para tolerância e dependência. Risco de superdosagem com doses baixas (ver Apêndice E).

- Tratamento prolongado (monitoramento recomendado).
- Crianças com convulsões febris complicadas (déficit cognitivo já foi relatado).
- Uso concomitante não recomendado de etravirina ou lopinavir/ritonavir dose única diária.
- História de uso abusivo ou dependência de drogas. Administrar com extremo cuidado em pacientes com depressão, tendências suicidas ou história de abuso de drogas.
- Uso de contraceptivo hormonal (a eficácia da contracepção pode ser comprometida sendo indicado um método alternativo).
- Pode induzir excitação paradoxal ou mascarar sintomas importantes em pacientes com dor aguda ou crônica.
- Suspensão do tratamento após uso prolongado de doses altas pode resultar em sintomas de abstinência, incluindo delírio, convulsões e morte.
- Função adrenal limítrofe (risco de reduzir os efeitos dos corticoides exógenos e endógenos).
- Reações de hipersensibilidade podem ocorrer em pacientes com história de asma, urticária ou angioedema.
- Injeção intra-arterial pode causar espasmo, dor e gangrena. Injeção extravascular pode provocar necrose.
- Fenobarbital sódico: cuidado em casos de anemia grave, hiperparatireoidismo, diabetes mellitus, febre.
- Monitorar pressão arterial, respiração e frequência cardíaca durante a administração intravenosa de fenobarbital; equipamento de ressuscitação e ventilação artificial devem estar disponíveis.
- Rápida administração por via intravenosa: pode ocorrer depressão respiratória grave, apneia, hipertensão, laringoespasmo, vasodilatação com redução da pressão arterial; pico de

concentração pode ocorrer com 15 minutos ou mais após administração.

### **Esquemas de administração** <sup>3, 4, 5, 6</sup>

#### **Crianças**

- *Crises epilépticas focais e generalizadas*
  - 1 mês a 11 anos: 1 a 1,5 mg/kg, por via oral, duas vezes ao dia, aumentando em doses de 2 mg/kg se necessário; dose de manutenção: 2,5 a 4 mg/kg, 1 a 2 vezes ao dia.
  - 12 a 17 anos: 60 a 180 mg/dia ou 3 a 5 mg/kg/dia, dose única administrada à noite. Dose máxima diária: 300 mg.
- *Estado de mal epiléptico*
- Recém-nascidos: inicialmente 20 mg/kg, por via intravenosa, administrados em velocidade não superior a 1 mg/kg/minuto. Diluir em 1:10 em água para injeção.
- 1 mês a 11 anos: inicialmente 20 mg/kg, por via intravenosa, administrados em velocidade não superior a 1 mg/kg/minuto, até 2,5 a 5 mg/kg, 1 a 2 vezes ao dia.
- 12 a 17 anos: inicialmente 20 mg/kg, por via intravenosa, administrados em velocidade não superior a 1 mg/kg/minuto, até 300 mg, 2 vezes ao dia.

#### **Adultos**

- *Crises epilépticas focais e generalizadas*
  - Dose inicial de 50 mg, por via oral, uma vez ao dia. Ajustes de doses podem ser feitos com aumento de 50 mg por semana. Dose máxima diária: 300 mg.
- *Estado de mal epiléptico*
- 20 a 320 mg, por via intravenosa, administrados em velocidade não superior a 60 mg/minuto.

### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes** <sup>3, 4, 5, 6</sup>

- Absorção gastrointestinal (30 minutos)
- Início do efeito:



- Via oral: 30 minutos a 1 hora.
- Via intramuscular: 20 a 60 minutos.
- Via intravenosa: 5 minutos.
- Duração
  - Dose única: 10 a 12 horas.
  - Via oral: 5 a 6 h.
  - Via parenteral: 4 a 6 h.
- Biodisponibilidade oral
  - Pico plasmático (via oral): 8-12 horas. Pico de concentração cerebral: 10-15 h.
  - Pico cerebral por via intravenosa: 15 minutos ou mais.
- Distribuição
  - Rapidamente distribuído aos tecidos. Altas concentrações no cérebro, fígado e rins.
- Atravessa a placenta e se distribui no leite.
- Ligação às proteínas plasmáticas: 20-45%.
- Metabolismo hepático.
- Excreção
  - Renal: 25-50% inalterado.
  - Dialisável (hemodiálise e diálise peritoneal).
  - Meia-vida de eliminação.
  - Adultos: média de 79 horas (53-118 h).
  - Crianças: 40 a 70 horas.
  - Recém-nascidos: 110 horas.

#### Efeitos adversos <sup>5</sup>

- Síncope (<1%).
- Depressão respiratória.
- Anemia megaloblástica (<1%).
- Lesão hepática (<1%).
- Reações de hipersensibilidade (<1%): angioedema, rashes, dermatite exfoliativa.
- Alucinações (<1%).
- Comuns.
- Sonolência (1% a 3%).

#### Interações medicamentosas <sup>5</sup>

- *Interações de moderadas a graves*
  - Anticoagulantes cumarínicos (p.e. dicumarol, fenprocumona, varfarina): pode resultar em

redução da eficácia do anticoagulante. Considerar o monitoramento do tempo de protrombina por meio do RNI.

- Benzodiazepínicos (p.ex. lorazepam, clonazepam, diazepam, alprazolam, midazolam): pode resultar em efeito aditivo de depressão respiratória. A redução de um ou ambos os medicamentos pode ser necessária.
- Bloqueadores de canais de cálcio (p.ex. nifedipino, nimodipino, felodipino): pode resultar em redução do efeito dos bloqueadores de canais de cálcio. Tratamento anti-hipertensivo alternativo deve ser considerado.
- Dolutegravir: pode resultar em redução da eficácia do dolutegravir.
- Exemestano: pode resultar em efeito reduzido do exemestano. Durante o uso concomitante, o aumento de dose de 50 mg/dia de exemestano é clinicamente recomendado.
- Inibidores de protease (p.ex. lopinavir, amprenavir, tipranavir): pode resultar em redução dos efeitos dos inibidores de protease. No caso do lopinavir, não use em dose diária. No caso dos demais inibidores de protease, aumente a dose de modo a garantir a efetividade do tratamento antirretroviral.
- Orlistate: pode resultar em redução do efeito anticonvulsivante. Se a coadministração for necessária, monitore o paciente quanto à gravidade e frequência das crises epiléticas.
- Tacrolimus: pode reduzir a eficácia do tacrolimus. Ajuste a dose do tacrolimus de acordo com a necessidade e, considere a redução da dose do fenobarbital ou a sua substituição por outro fármaco anticonvulsivante não indutor do citocromo P450.
- Teniposídeo: pode resultar em aumento do metabolismo/depuração do teniposídeo. A dose de teniposídeo deverá ser aumentada segundo a necessidade durante a coadministração com fenobarbital.

- Ácido valproico: pode resultar em toxicidade pelo fenobarbital ou redução da efetividade do ácido valproico. A dose de fenobarbital poderá ser reduzida e a realização de dosagem sérica de ambos os medicamentos pode ser considerada.
- Bexaroteno: pode resultar em redução dos níveis plasmáticos de bexaroteno. A coadministração de ambos os medicamentos não é recomendada.
- Carbamazepina: pode resultar em redução da exposição à carbamazepina e potencial perda de eficácia. A resposta clínica aos fármacos anticonvulsivantes deverá ser monitorada e o ajuste de dose pode ser necessário.
- Contraceptivos orais: redução da concentração de estrógenos com perda da eficácia contraceptiva. Considerar o uso de uma formulação contendo dose maior de estrógenos ou método contraceptivo alternativo.
- Corticoides (p.ex. cortisona, metilprednisolona, prednisona, betametasona, dexametasona): pode resultar em redução da eficácia dos corticoides. Os efeitos dos corticoides devem ser monitorados, e o aumento de dose pode ser necessário.
- Clorpromazina: pode resultar em redução da efetividade da clorpromazina. O ajuste de dose de clorpromazina pode ser realizado, de modo a garantir seus efeitos terapêuticos.
- Etossuximida: pode resultar em redução das concentrações séricas de etossuximida. Pacientes devem ser monitorados quanto ao risco de atividade epiléptica. Pode ser necessário aumentar a dose de etossuximida.
- *Ginkgo biloba*: pode resultar em redução da efetividade do anticonvulsivante. O uso concomitante não é recomendado.
- Granisetrona: pode resultar em aumento da depuração da granisetrona em até 25%. A eficácia da granisetrona deve ser monitorada.
- Griseofulvina: pode resultar em redução da efetividade da griseofulvina. Os efeitos da griseofulvina devem ser monitorados e a sua dose pode ser aumentada. Ou o fenobarbital pode ser administrado em doses divididas três vezes ao dia, de modo a aumentar a absorção de griseofulvina.
- Lamotrigina: Pode resultar em redução da eficácia da lamotrigina e perda de controle das convulsões. As doses de lamotrigina devem ser aumentadas, podendo-se adotar o seguinte esquema em pacientes adultos: na primeira semana, dose de 50 mg uma vez ao dia, seguido por 50 mg duas vezes ao dia na terceira e quarta semana de tratamento, aumentando em 100 mg ao dia a cada duas semanas, até alcançar dose diária de 300 a 500 mg duas vezes ao dia.
- Leucovorina: pode resultar em redução da eficácia do fenobarbital. Monitore o paciente quanto ao surgimento de crises convulsivas a partir do início do tratamento com leucovorina.
- Metoprolol: pode resultar em redução da efetividade do metoprolol. Monitore a redução da efetividade do metoprolol e ajuste a dose.
- Timolol e atenolol podem ser escolhas alternativas, já que não dependem de metabolismo de primeira passagem.
- Oxcarbazepina: pode resultar em redução da concentração do metabólito ativo da oxcarbazepina (10-monohidroxi) e potencial perda de eficácia. Monitorar os pacientes quanto à resposta clínica da oxcarbazepina.
- Quinidina: pode resultar em redução da efetividade da quinidina. Monitore as concentrações plasmáticas de quinidina entre a primeira e terceira semana após início e descontinuação do fenobarbital. O ajuste de dose de quinidina pode ser necessário para manutenção do efeito terapêutico.

- Quinina: pode resultar em redução das concentrações plasmáticas e eficácia de quinina e aumentar a exposição ao fenobarbital. A coadministração não é recomendada, mas se não puder ser evitada, monitorar sintomas de intoxicação por fenobarbital e a perda de eficácia da quinina.
  - Risperidona: pode resultar em redução da concentração plasmática de risperidona, e do seu metabólito ativo (9-hidroxi-risperidona). A eficácia da risperidona deve ser monitorada durante as 4-8 primeiras semanas de tratamento, podendo ser necessário o aumento de dose.
  - Telitromicina: pode resultar em concentrações subterapêuticas de telitromicina. O uso concomitante não é recomendado.
  - Teofilina: pode resultar em redução da efetividade da teofilina. As concentrações séricas de teofilina devem ser monitoradas após início e descontinuação do fenobarbital. O ajuste de dose de teofilina pode ser necessário.
  - Tioridazina: pode resultar em redução da eficácia do fenobarbital ou tioridazina. O ajuste de dose da tioridazina ou do fenobarbital pode ser necessário de modo a manter os efeitos terapêuticos.
  - Topiramato: pode resultar em redução da concentração sérica do topiramato. O ajuste de dose do topiramato pode ser necessário no início ou na descontinuação do fenobarbital.
  - Verapamil: pode resultar em redução da efetividade do verapamil. Monitorar sinais de hipertensão ou angina. O aumento de dose pode ser necessário.
- Instruir quanto à importância de relatar todos os medicamentos em uso, incluindo medicamentos prescritos, medicamentos de venda livre e o consumo de álcool.
  - Alertar para não usar bebida alcoólica durante o tratamento ou qualquer medicamento depressor do sistema nervoso central.
  - Mulheres em idade fértil devem informar ao médico sobre a intenção de engravidar e amamentar.
  - Fenobarbital pode reduzir a efetividade de contraceptivos orais. Orientar para utilizar método anticoncepcional adicional.
  - Informar que esse medicamento pode causar sonolência, constipação, náusea, vômitos, cefaleia, insônia, ansiedade, irritabilidade e nervosismo. Instruir a relatar sinais e sintomas de abstinência quando houver redução da dose ou descontinuação do tratamento.
  - Alertar o paciente para não interromper subitamente o tratamento.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Distribuído no leite materno. Compatível com amamentação, mas risco ao lactente não pode ser descartado. Devido aos efeitos adversos como sedação, recomenda-se avaliar o risco benefício, usar com cautela e monitorar o lactente.

#### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave. Em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada, usar com cautela e monitorar. Recomendado ajuste de dose.

#### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: Usar com extrema cautela em pacientes com uremia e nefrite. Pacientes ne-

#### **Orientações aos pacientes <sup>5,6</sup>**

- Alertar sobre o risco de atividades que exijam atenção, como dirigir automóveis e operar máquinas, pelo risco de acidente.
- Instruir quanto à importância de administrar o medicamento como prescrito, sem exceder as doses recomendadas.

fropatas necessitam de ajuste de dose. Pacientes em hemodiálise e diálise peritoneal necessitam de suplementação de dose.

### Apêndice E - Fármacos e idosos

- Comentário: Evitar o uso ou ter cautela. Possível aumento da sensibilidade aos barbituratos. Idosos podem apresentar excitação, confusão mental ou depressão com o uso de barbitúricos.

### Referências

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico da Anvisa. In-

formação do produto. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bul\\_a/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bul_a/index.asp). 2017.

- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria conjunta SAS/SCTIE/MS no 17, de 21 de junho de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>. 2018.
- 4 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 5 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 6 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 52. FINASTERIDA

### Apresentação <sup>1</sup>

- Comprimido revestido 5 mg.

### Indicações <sup>2,3</sup>

- Hiperplasia prostática benigna.

### Contraindicações <sup>3,4</sup>

- Hipersensibilidade a finasterida ou qualquer componente da formulação.
- Mulheres e crianças.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver apêndice A).

### Precauções <sup>3,4</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Manuseio de comprimidos quebrados, esfarelados ou esmagados por mulheres grávidas.
  - Pacientes com risco de uropatia obstrutiva.

Aleitamento materno (ver apêndice B).  
Insuficiência hepática (ver apêndice C).

### Esquemas de administração <sup>2,3</sup>

#### Adultos

- 5 mg, por via oral, uma vez ao dia, durante 3 a 6 meses. Após esse período, reavaliar benefício clínico.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>3</sup>

- Absorção oral: 63% a 65%. Alimentos podem atrasar a taxa de absorção. Entretanto, não altera a biodisponibilidade do medicamento.
- Pico de concentração: entre 1 a 2 horas.
- Ligação a proteínas plasmáticas: 90%.
- Volume aparente de distribuição: 76 L.

- Extensivamente metabolizado no fígado via citocromo P450, isoenzima CYP3A4.
- Eliminado pelos rins (39%) e pelas fezes (57%).
- Meia-vida de eliminação: 4,5 a 8,2 horas.

### Efeitos adversos<sup>3</sup>

- Diarreia (30%), constipação (2%).
- Disfunção erétil (5,1% a 18,5%), redução da libido (1,8% a 10%), disfunção sexual (2,5%), ejaculação anormal (1% a 7%), mastalgia (0,4% a 0,7%), infertilidade masculina, dor testicular.
- Hipotensão ortostática (9,1%), hipotensão (1,2%), edema periférico (1,3%).
- Tontura (7,4%), astenia (5,3%), cefaleia (2% a 2,7%), sonolência (1,7%).
- Ginecomastia (2,2%), neoplasia da mama.
- Câncer de próstata de alto grau (1,8%).
- Rinite (1%), dispneia (0,7%).
- Exantema (0,5% a 1%), angioedema, prurido, pseudoporfiria e urticária.
- Depressão, pensamentos suicidas.
- Trombocitopenia.
- Reação de hipersensibilidade.

### Interações medicamentosas<sup>3</sup>

- *Interações de moderadas a graves*
- Erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*): pode resultar na diminuição da concentração plasmática da finasterida, reduzindo sua eficácia. Ajustar a dose da finasterida para manter a eficácia do tratamento.

### Orientações aos pacientes<sup>3</sup>

- Orientar mulheres grávidas ou que possam estar grávidas para não manusear comprimidos (inteiros, esfarelados ou quebrados) de finasterida. O medicamento pode ser absorvido e causar danos ao feto do sexo masculino.
- Alertar que o medicamento pode causar im-

potência, distúrbios da ejaculação, disfunção erétil ou redução da libido.

- Informar ao paciente para comunicar seu médico ou médica sobre quaisquer alterações no tecido mamário, como nódulos, dor, aumento ou sensibilidade dos mamilos.
- Orientar o paciente a evitar o uso de finasterida para o tratamento de alopecia androgênica masculina, uma vez que a dose apresentada não corresponde a essa indicação. Neste caso, orientar a procurar ajuda profissional.
- Informar ao paciente que a finasterida altera os resultados do teste de antígeno prostático específico (PSA), geralmente utilizado para detectar o câncer de próstata. Orientar o paciente a informar aos médicos que está utilizando este medicamento.
- Informar aos pacientes que a finasterida pode causar diminuição na quantidade de sêmen ejaculado durante o sexo, porém não afetará sua contagem de espermatozoides ou sua capacidade de ter filhos.

### Apêndice A - Fármacos e gestação

- Categoria de risco na gravidez: X
- Comentário: Finasterida não é indicada para mulheres. Teratogenicidade demonstrada em animais. Evidências disponíveis demonstram que a finasterida inibe a conversão da testosterona em dihidrotestosterona, podendo causar anormalidades na genitália de fetos do sexo masculino. Mulheres grávidas ou com suspeita de gravidez não devem manusear comprimidos esfarelados ou quebrados do medicamento, pois a absorção cutânea pode ocorrer. Homens em uso do fármaco devem utilizar preservativo, pois a finasterida é excretada no sêmen.

### Apêndice B - Fármacos e amamentação

- Comentário: Finasterida não é indicada para mulheres. Não se sabe se a finasterida é excre-



tada no leite materno. Mulheres que estão amamentando não devem manusear comprimidos esfarelados ou quebrados do medicamento.

### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Usar com cautela e monitorar o uso em pacientes com insuficiência hepática. A finasterida é amplamente metabolizada pelo fígado.

### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.

- 2 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## **53. FLUCONAZOL**

### **Apresentações<sup>1</sup>**

- Cápsulas 100 mg e 150 mg.
- Suspensão oral 10mg/mL.
- Solução injetável 2mg/mL (CEAF)

### **Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde<sup>2,3,4</sup>**

- Candidíase esofágica.
- Candidíase oral.
- Candidíase vulvovaginal.
- Coccidioidomicose.
- Criptococose pulmonar.
- Histoplasmose.
- Meningite criptocócica e outras formas de criptococose do Sistema Nervoso Central.

### **Outras indicações<sup>5,6</sup>**

- Dermatomicoses incluindo tinea pedis, tinea cruris, tinea corporis, pitiríase versicolor, tinea unguium (onicomicose) e candidíase dérmica.
- Prevenção de infecções fúngicas em pacientes imunocomprometidos, incluindo aque-

les submetidos ao transplante de medula óssea.

### **Contraindicações<sup>5,6,7</sup>**

- Hipersensibilidade ao fármaco ou a outro componente da fórmula.
- Porfirias agudas.

### **Precauções<sup>6</sup>**

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Pacientes imunocomprometidos, pois apresentam predisposição a desenvolver reações cutâneas esfoliativas tais como exantema, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica;
  - Condições potencialmente pró-arrítmicas (doença estrutural do coração, alterações eletrolíticas e uso concomitante de determinados fármacos que induzem o prolongamento do intervalo QT).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).

- Insuficiência hepática: (ver Apêndice C).
- Insuficiência renal: (ver Apêndice D).

### Esquemas de administração <sup>2, 3, 4, 5, 6</sup>

#### Crianças

- *Candidíase esofágica e oral*: 6 meses ou mais: iniciar em 3 mg a 6 mg/kg, por via oral ou intravenosa, no primeiro dia, seguido de 3 mg/kg uma vez por dia, durante 3 semanas e manter pelo menos 2 semanas após a melhora dos sintomas. Dose pode ser aumentada para 12 mg/kg se necessário, baseado na resposta do paciente.
- *Coccidioidomicose*: Iniciar com 5 mg a 6 mg/kg, por via oral ou intravenosa, duas vezes ao dia, até o máximo de 800 mg/dia, durante pelo menos 1 ano para infecção difusa pulmonar ou disseminada.
- *Meningite criptocócica e outras formas de criptococose do Sistema Nervoso Central*: 6 meses ou mais: 12 mg/kg, por via oral ou intravenosa, no primeiro dia, seguido de 6 mg/kg uma vez por dia, manter durante 10 a 12 semanas, após o líquido cefalorraquidiano se tornar negativo na cultura.

#### Adultos

- *Candidíase esofágica*: 200 mg a 400 mg/dia, por via oral ou intravenosa, durante 2 semanas.
- *Candidíase oral*: 200 mg, por via oral, uma vez ao dia, durante 1 a 2 semanas.
- *Candidíase vulvovaginal*: 150 mg, por via oral, em dose única.
- 150 mg, por via oral, uma vez por semana, durante 6 meses, nas candidíases recorrentes (quatro ou mais episódios em um ano).
- *Coccidioidomicose*: Após tratamento com anfotericina B, iniciar com 400 mg/dia, por via oral, durante 6 a 12 meses.
- *Criptococose pulmonar*: 200 mg/dia, por via oral, uma vez ao dia, durante 6 a 12 meses.

- *Meningite criptocócica e outras formas de criptococose do Sistema Nervoso Central*: Após fase de indução com anfotericina B + 5-Fluocitosina, iniciar com 400 mg/dia, por via oral, durante 6 a 10 semanas.

Ou, em caso de intolerância ou impossibilidade do uso de anfotericina B e suas formulações lipídicas, iniciar com 800 mg a 1.600 mg/dia, por via oral, associado a 5-Fluocitosina 100 mg/kg/dia, de 6 em 6 horas. Após, manter com 200 mg a 400 mg/dia, por via oral, durante 12 a 24 meses. Ou iniciar 1.600 mg a 2.000 mg/dia, por via oral, durante 6 a 10 semanas. Após, manter com 200 mg a 400 mg/dia, por via oral, durante 12 a 24 meses. Ou iniciar com 400 mg a 800 mg/dia, por via oral, durante 10 a 12 semanas. Após, manter com 200 mg a 400 mg/dia, por via oral, durante 12 a 24 meses.

- *Dermatomicoses incluindo tinea pedis, tinea cruris, tinea corporis, pitíriase versicolor, tinea unguium (onicomicose) e candidíase dérmica*: 150 mg, por via oral, uma vez por semana, por 2 a 6 semanas.
- *Prevenção de infecções fúngicas em pacientes imunocomprometidos, incluindo aqueles submetidos ao transplante de medula óssea*: 400 mg, por via oral ou intravenosa, uma vez ao dia. Manter por uma semana após a contagem de neutrófilos atingir a faixa desejável.

#### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>6</sup>

- Absorção oral acima de 90%. A biodisponibilidade não é afetada com a presença de alimentos.
- Pico de concentração: entre 1 e 2 horas.
- Ligação às proteínas plasmáticas: 11% a 12%.
- Volume aparente de distribuição 0,56 a 0,82 L/kg.
- Fracamente metabolizado no fígado.

- Eliminado pelos rins (80% de fármaco inalterado e 11% de metabólitos).
- Meia-vida de eliminação: 30 horas (adultos); 46,2 horas (idosos); 15,2 a 25 horas (crianças).

### Efeitos adversos <sup>6</sup>

- Náusea (2,3% a 7%), dor abdominal (1,7% a 6%), diarreia (1,3% a 3%), vômito (1,7%).
- Prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*.
- Alopecia, erupção maculopapular, prurido, exantema, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.
- Hipopotassemia.
- Agranulocitose, eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia.
- Hepatotxicidade, elevação das transaminases.
- Anafilaxia, reação de hipersensibilidade.
- Cefaleia (1,9% a 13%), tontura, convulsão.
- Amenorreia, aborto espontâneo (4,4%).
- Angioedema.

### Interações medicamentosas <sup>6</sup>

- *Associações contraindicadas*
- Tacrolimo, tioridazina, metadona, voriconazol, astemizol, claritromicina, citalopram, saquinavir têm o uso concomitante com fluconazol contraindicado devido ao risco aumentado de cardiotoxicidade, podendo resultar em prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes* e parada cardíaca.
- *Interações de moderadas a graves*
- Acenocumarol, dicumarol, femprocumona, varfarina: aumento do risco de sangramento. Quando possível, substituir o fluconazol por outro antifúngico com menor risco de causar sangramento. Em pacientes recebendo terapia anticoagulante, o tempo de protrombina ou a razão normalizada internacional (RNI) devem ser frequentemente monitorados, es-

pecialmente na fase inicial e no término do tratamento. Ajustes na dose podem ser necessários a fim de manter o nível desejado de anticoagulação.

- Alfentanila: aumento da exposição à alfentanila. Monitorar cuidadosamente pacientes para sinais e sintomas de toxicidade (depressão do sistema nervoso central ou depressão respiratória). Ajuste de dose pode ser necessário.
- Amitriptilina e nortriptilina: aumento da toxicidade dos antidepressivos tricíclicos e do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes* e parada cardíaca). Se necessário, ajustar a dose dos antidepressivos e monitorar os pacientes com doenças cardiovasculares pré-existentes.
- Ateviridina: aumento da concentração plasmática da atevirdina. Monitorar os níveis plasmáticos, não sendo necessário ajustar a dose se a mesma permanecer abaixo de 25 µmol/L.
- Carbamazepina: risco aumentado de toxicidade da carbamazepina. Se a coadministração for necessária, monitorar os níveis de carbamazepina e ajustar a dose, se necessário.
- Fluvastatina, sinvastatina, rosuvastatina: uso concomitante com o fluconazol pode resultar no aumento do risco de miopatia e rabdomiólise. Monitorar o paciente quanto aos sinais e sintomas de miopatia ou rabdomiólise. Monitorar concentrações de creatinoquinase e descontinuar o uso se houver aumento acentuado da mesma.
- Ciclosporina: risco aumentado de toxicidade da ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia). Reduzir a dose de ciclosporina e monitorar suas concentrações plasmáticas, bem como a creatinina sérica.
- Cimetidina: diminuição da efetividade do fluconazol. Se o uso concomitante for necessário, administrar a cimetidina pelo menos duas horas após o fluconazol.

- Colchicina: aumento das concentrações plasmáticas e da toxicidade da colchicina. Se o uso concomitante for necessário, reduzir a dose da colchicina.
- Etravirina: aumento da concentração plasmática da etravirina. Não é necessário ajuste de dose. Se a coadministração for necessária, monitorar a função hepática e o aumento dos efeitos adversos da etravirina (dor de cabeça, fadiga e mialgia).
- Felodipino, nicardipino: aumento das concentrações séricas e toxicidade dos antagonistas de canal de cálcio (tontura, hipotensão, rubor, cefaleia, edema periférico). Monitorar o paciente para sinais de toxicidade e considerar a redução de dose do antagonista de canais de cálcio ou a suspensão de um dos fármacos.
- Fenitoína: risco aumentado de toxicidade da fenitoína (ataxia, hiperreflexia, nistagmo, tremores). Ao introduzir o fluconazol, monitorar concentrações da fenitoína e sintomas de toxicidade.
- Gemifloxacino, Halofantrina, Hidroxicloroquina: aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento de intervalo QT, *torsades de pointes*, parada cardíaca). O uso concomitante não é recomendado.
- Losartana: inibição da conversão da losartana em seu metabólito ativo. Monitorar estreitamente os pacientes em relação ao controle da pressão arterial.
- Lurasidona: aumento da exposição à lurasidona.
- Midazolam: aumento da concentração plasmática de midazolam e de sua potencial toxicidade (sedação excessiva e efeito hipnótico prolongado). Considerar a redução da dose do midazolam e monitorar sinais de toxicidade.
- Nevirapina: aumento das concentrações plasmáticas de nevirapina. Recomenda-se cautela na coadministração destes medicamentos, monitorando os pacientes em relação aos efeitos adversos da nevirapina.
- Nitrofuranoína: aumento do risco de toxicidade hepática e pulmonar. Evitar o uso concomitante, mas se este for necessário, monitorar sinais e sintomas de toxicidade hepática e pulmonar.
- Omeprazol: aumento da concentração do omeprazol. Monitorar os pacientes quanto aos efeitos adversos do omeprazol (aumento das enzimas hepáticas, dor de cabeça, diarreia, dor abdominal). O ajuste de dose pode ser considerado em pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison.
- Prednisona: diminuição do metabolismo da prednisona, resultando em aumento da sua ação. Pacientes que receberam terapia de fluconazol e prednisona por longo prazo devem ser cuidadosamente monitorados para sinais de insuficiência adrenal quando o fluconazol for suspenso.
- Rifabutina: aumento da concentração sérica e da toxicidade da rifabutina (uveíte, dor ocular, fotofobia, distúrbios visuais, perda de visão). Monitorar o paciente para sintomas de toxicidade. Em caso de uveíte, descontinuar a rifabutina e utilizar corticoides tópicos e agentes midriáticos.
- Rifampicina: diminuição das concentrações séricas do fluconazol e da atividade antifúngica. Considerar o aumento da dose de fluconazol.
- Rifapentina: pode resultar na perda da eficácia do fluconazol. Monitorar a efetividade do tratamento antifúngico e ajustar a dose se necessário.
- Sirolimo/Tensirolimo: aumento do risco da toxicidade do sirolimo (anemia, leucopenia, trombocitopenia, hipocalemia, diarreia). Se o uso concomitante for necessário, ajustar a

dose do fluconazol ou do sirolimo/tensiroli-  
mo.

- Teofilina: aumento da exposição à teofilina. Recomenda-se monitorar as concentrações séricas de teofilina.
- Tipranavir: aumento da exposição ao tipranavir, com aumento do risco de efeitos adversos. Não é necessário ajuste de dose, no entanto, doses de fluconazol superiores a 200 mg/dia não são recomendadas. Monitorar sinais e sintomas de toxicidade do tipranavir, incluindo aumento do nível de lipídios e dos marcadores de função hepática, náuseas, vômitos, diarreia, fadiga, dor de cabeça e exantema.
- Tofacitinibe: aumento da concentração plasmática do tofacitinibe. Reduzir sua dose para 5 mg, uma vez ao dia, e monitorar cuidadosamente o paciente.
- Tretinoína: aumento do risco da toxicidade da tretinoína. Monitorar seus efeitos adversos (dor de cabeça, febre, fraqueza e fadiga) e reduzir a dose, se necessário.
- Trimetrexato: toxicidade aumentada do trimetrexato (supressão da medula óssea, disfunção hepática e renal e ulceração gastrointestinal). Monitorar os níveis séricos e a toxicidade do trimetrexato (supressão da medula óssea, disfunção hepática e renal e ulceração gastrointestinal).
- Valdecoxibe, celecoxibe: aumento da concentração plasmática e dos efeitos adversos dos coxibes (cefaleia, vômitos, náusea e dor abdominal). Monitorar o paciente em relação a efeitos adversos.
- Vincristina: aumento da concentração plasmática da vincristina, podendo causar neurotoxicidade.
- Zidovudina: aumento da concentração plasmática da zidovudina. Monitorar os sinais de toxicidade considerar a redução da sua dose.

### **Orientações aos pacientes** <sup>6,7</sup>

- Instruir às pacientes a informar ao profissional da saúde caso esteja grávida, pretenda engravidar ou amamentar.
- Orientar os pacientes a informar aos profissionais de saúde os medicamentos em uso.
- Orientar os pacientes a usar o medicamento pelo tempo prescrito e não interromper o tratamento.
- Alertar aos pacientes sobre a possibilidade de reações adversas incluindo náuseas, vômitos ou dor de cabeça.
- Instruir os pacientes a relatar erupção cutânea, uma vez que o fármaco tem potencial para causar distúrbios esfoliativos da pele.

### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: D
- Comentário: Não se sabe se o fármaco atravessa a placenta. Evitar o uso durante a gravidez e usar terapia alternativa, exceto em infecções fúngicas graves ou potencialmente fatais em que os benefícios potenciais para a mãe justificam os riscos para o feto. Mulheres com gravidez potencial devem usar método contraceptivo eficaz durante e uma semana após o tratamento.

### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Distribuído no leite materno. Risco ao lactente não pode ser descartado, compatível com amamentação, mas recomenda-se avaliar o risco benefício e usar com cautela.

### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Usar com cautela e monitorar a função hepática com a utilização de doses elevadas ou tratamento prolongado. Descontinuar o fluconazol se houver o aparecimento



de sinais clínicos ou sintomas relacionados a danos hepáticos (risco de hepatotoxicidade como necrose hepática).

#### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: Ajustar a dose com base na na depuração de creatinina (DCE):
- insuficiência renal moderada (DCE menor que 50mL/minuto): usar 50% da dose usual.
- insuficiência renal grave (DCE menor que 20 mL/minuto): usar 50% da dose usual a cada 48 horas.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de
- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias : guia de bolso. 8th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 444 p.
- 4 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/>. Ministério da Saúde; 2017.
- 5 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 6 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 7 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

Atenção à Saúde. Protocolos da Atenção Básica: Saúde das Mulheres. Disponível em: [http://189.28.128.100/dab/docs/portal-dab/publicacoes/protocolo\\_saude\\_mulher.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/portal-dab/publicacoes/protocolo_saude_mulher.pdf). 2016. p. 230.

## **54. FLUOXETINA, CLORIDRATO**

#### **Apresentações**<sup>1</sup>

- Cápsula e Comprimido 20 mg.

#### **Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde**<sup>2,3</sup>

- Transtorno depressivo.
- Transtorno obsessivo compulsivo.
- Transtorno do pânico.
- Transtorno afetivo bipolar tipo 1.

#### **Outras indicações**<sup>4,5</sup>

- Bulimia nervosa.
- Transtorno disfórico pré-menstrual.

#### **Contraindicações**<sup>4,5,6</sup>

- Epilepsia não controlada.

- Fase de mania do transtorno afetivo bipolar.
- Uso concomitante de inibidores da monoamina oxidase ou 14 dias após descontinuação.
- Uso concomitante de pimozida ou tioridazina.

#### **Precauções**<sup>4,5,6</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Doença cardíaca;
  - Eletroconvulsoterapia concomitante;
  - Histórico de mania, transtorno bipolar;
  - Epilepsia (interromper o uso em caso convulsões);
  - Diabetes mellitus;
  - Histórico de distúrbios hemorrágicos (principalmente gastrointestinal e hemorragia) au-

- mento do risco com AINEs, aspirina, varfarina ou outros anticoagulantes;
- Susceptibilidade a glaucoma de ângulo fechado;
  - Pacientes com risco de arritmias ventriculares;
  - Agravamento da depressão ou comportamento suicida (recomenda-se a monitoração dos pacientes no início do tratamento);
  - Realização de tarefas que exijam atenção e coordenação motora;
  - Uso concomitante com outros fármacos serotoninérgicos, antipsicóticos e antagonistas da dopamina (risco de desenvolver síndrome serotoninérgica);
  - Relato de casos de hiponatremia, principalmente em pacientes idosos que podem estar em maior risco para este evento;
  - Evitar descontinuação abrupta do medicamento, realizar em doses graduais.
  - Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).
  - Aleitamento materno (ver apêndice B).
  - Insuficiência hepática (ver Apêndice C).
  - Idosos (ver Apêndice E).

### Esquemas de administração <sup>2, 3, 5, 6</sup>

#### Adultos

- *Transtorno depressivo*: Iniciar com 20 mg, por via oral, em dose única pela manhã. Efeito terapêutico pode ocorrer após quatro semanas ou mais. Em caso de resposta inadequada, a dose diária pode ser aumentada após várias semanas, até o máximo de 80 mg/dia.
- *Transtorno obsessivo compulsivo*: 20 mg, por via oral, em dose única pela manhã ou dividida em duas administrações (manhã e noite). Em caso de resposta inadequada, a dose diária pode ser aumentada após várias semanas, até o máximo de 80 mg/dia.
- *Transtorno do pânico*: 20mg, por via oral, em dose única na primeira semana. Podem ser realizados incrementos de dose de 20mg nas semanas subsequentes. Dose máxima: 60 mg/dia.
- *Transtorno afetivo bipolar tipo I*: Iniciar com 20 mg, por via oral, em dose única pela manhã. Incremento de 20 mg a cada 1 ou 2 semanas, de acordo com resposta e tolerabilidade, até o máximo de 80 mg/dia. Utilizar fluoxetina associada à olanzapina, carbonato de lítio ou ácido valpróico.
- *Bulimia nervosa*: 60 mg, por via oral, em dose única pela manhã. Pode ser iniciado tratamento com dose mais baixa e ajustada ao longo de vários dias. Dose máxima: 60 mg/dia.
- *Transtorno disfórico pré-menstrual*: 20 mg, por via oral, uma vez por dia, de forma contínua (durante todos os dias do ciclo menstrual) ou intermitente (somente durante a fase lútea, iniciando 14 dias antes do início previsto da menstruação e continuar até o primeiro dia da menstruação).

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>5</sup>

- Pico de concentração: entre 4 e 8 h após a ingestão.
- Ligação às proteínas plasmáticas: 94,5%.
- Extensivamente metabolizado no fígado por desmetilação (P450 CYP2D6), gerando o metabólito ativo norfluoxetina.
- Excreção renal com metabólitos ativos e inativos.
- Meia-vida de eliminação cerca de 4 a 6 dias.

### Efeitos adversos <sup>5</sup>

- Insônia (9% a 33%), astenia (7% a 21%), sonolência (5% a 17%), tremor (3% a 13%), tonturas (2% a 11%), parestesia (1%), convulsões (0,2%), ataxia (0,001% a 0,01%), discinesia, reações extrapiramidais.

- Náusea (12% a 29%), náusea com vômito (20% a 25%), diarreia (8% a 18%), perda de apetite (3,8% a 17%), xerostomia (4% a 12%), indigestão (6% a 10%), hemorragia gastrointestinal (0,01%), melena (0,001% a 0,01%), pancreatite, estomatite.
- Rinite (16% a 23%), sintomas da gripe (3% a 12%), faringite (3% a 11%), sinusite (1% a 6%), bocejo (1% a 11%).
- Ansiedade (3% a 15%), nervosismo (3% a 14%), agitação (crianças e adolescentes 2%), agravo da depressão, mania, ideação suicida, síndrome serotoninérgica, comportamento agressivo, alucinações.
- Perda de peso (1,4% a 12%).
- Diminuição da libido (1% a 11%), ejaculação anormal (2% a 7%), disfunção erétil (1% a 7%).
- Exantema (2% a 6%), urticária, eritema multiforme, reação anafilática, pênfigo bolhoso, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.
- Vasodilatação (1% a 5%), dor no peito (1%), arritmia (0,001% a 0,01%), hipertensão, vasculite, fibrilação atrial, parada cardíaca, taquicardia ventricular, prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*.
- Aumento da pressão intraocular, midríase (0,1% a 1%).
- Sangramento anormal, anemia aplástica, neutropenia, pancitopenia, trombocitopenia, púrpura trombocitopênica.
- Necrose hepática, Hepatotoxicidade.
- Fratura óssea.
- Hiponatremia

#### **Interações medicamentosas<sup>5</sup>**

- *Associações contraindicadas*
- Mesoridazina, pimozida e terfenadina tem o uso concomitante à fluoxetina contraindicado devido ao risco de prolongamento

do intervalo QT e arritmias ventriculares graves.

- Toloxatona, linesolida tem o uso concomitante à fluoxetina contraindicado devido ao aumento do risco da síndrome serotoninérgica.
- *Interações de moderadas a graves*
- Gemifloxaxino: aumento do risco de cardiotoxicidade. Uso concomitante não é recomendado.
- Hidroxicloroquina, donepezila, tetrabenazina, galantamina, ritonavir: aumento do risco de prolongamento do intervalo QT. Caso o uso concomitante seja necessário, considerar a monitorização periódica por ECG. Monitorar a toxicidade por galantamina, quando usada de forma concomitante: anorexia, náuseas, vômitos, tonturas, arritmias ou hemorragia digestiva. O uso do ritonavir pode provocar aumento do efeito da fluoxetina. No uso com a iloperidona sua concentração plasmática pode ser aumentada, caso o uso concomitante seja necessário reduzir as doses da iloperidona pela metade. Após a retirada de fluoxetina da terapia de combinação, retomar a dose de iloperidona utilizada anteriormente.
- Propranolol: aumento do risco de toxicidade ao propranolol, incluindo bloqueio cardíaco completo.
- Cilostazol: aumento do efeito ao cilostazol e aumento do risco de hemorragia. Considerar a redução da dose de cilostazol e monitorar o paciente em busca de sinais de aumento de hemorragias.
- Anti-inflamatórios não-esteroides (AINE), anticoagulantes, ticlopidina, abciximabe, prasugrel, varfarina, cloridrato de tirofibana: aumento do risco de hemorragia. Usar com cautela e monitorar sinais de sangramento. No uso de varfarina monitorar aumento do RNI e sangramento, quando a terapia de fluoxetina é iniciada ou descontinuada.

- Sumatriptana, rizatriptana, meperidina, duloxetina, ciclobenzaprina, sibutramina, naratriptana, cloridrato de tirofibana, Ginkgo biloba: aumento do risco da síndrome serotoninérgica. O uso concomitante não é recomendado. Discutir os riscos da síndrome serotoninérgica com o paciente e acompanhar os sintomas da síndrome (agitação, hipertermia, hiperreflexia, falta de coordenação). Aumento dos níveis sérios de duloxetina e fluoxetina no uso concomitante. Ciclobenzaprina e fluoxetina prolongam o intervalo QT, caso o uso seja justificado, monitorar pacientes para arritmias cardíacas. Uso concomitante com a sibutramina não é recomendado.
- Proprafenona: aumento das concentrações plasmáticas e do risco de cardiotoxicidade. Usar com precaução.
- Haloperidol: aumento do risco de prolongamento do intervalo QT, aumento das concentrações plasmáticas de haloperidol, risco de toxicidade. O uso concomitante não é recomendado.
- Risperidona: aumento das concentrações plasmáticas, aumento do risco de prolongamento do intervalo QT. Monitorar cuidadosamente os pacientes para toxicidade da risperidona e realização de ECG. Se a coadministração de fluoxetina e risperidona intramuscular for necessária, considerar uma dose mais baixa de risperidona, 2 a 4 semanas antes de se iniciar a fluoxetina.
- Flufenazina: aumento do risco de toxicidade à fluoxetina, prolongamento do intervalo QT, e síndrome da serotoninérgica. Monitorar pacientes para o desenvolvimento de síndrome serotoninérgica, principalmente no início do tratamento e aumento de dose, interrompendo o uso da fluoxetina no caso do desenvolvimento da crise. No caso de desenvolver arritmias ventriculares, considerar a interrupção da fluoxetina e avaliação cardíaca.
- Tramadol: aumento do risco de convulsões, toxicidade aos opiáceos, e síndrome serotoninérgica, aumento das concentrações de tramadol e diminuição das concentrações de seu metabólito ativo. Requer observação cuidadosa principalmente no início do tratamento e aumento de dose. Interromper o uso imediatamente no caso de síndrome serotoninérgica.
- Carbamazepina: aumento da exposição à carbamazepina e risco de toxicidade. Monitorar os níveis de carbamazepina e realizar ajuste de dose.
- Alprazolam, fenitoína: aumento do risco de toxicidade. Monitorar sintomas e sinais de intoxicação com o alprazolam (sonolência, tonturas, ataxia, fala arrastada, hipotensão, deficiência psicomotora). Considerar a substituição por outro benzodiazepínico com menor potencial de interação com a fluoxetina (lorazepam ou hemissuccinato de oxazepam). Monitorar níveis séricos de fenitoína, ajuste de dose pode ser necessário.
- Cloridrato de nebivolol: aumento das concentrações plasmáticas de nebivolol. Monitorar a pressão arterial, redução das doses pode ser necessário.
- Lítio: pode resultar no aumento das concentrações de lítio e/ou do risco de síndrome serotoninérgica. Monitorar pacientes para os sintomas da síndrome serotoninérgica.
- Ciproptadina: diminuição da eficácia da fluoxetina. Monitorar pacientes, a dose de fluoxetina pode necessitar de ajustes.
- Delavirdina: pode resultar no aumento das concentrações de delavirdina. Monitorar eventos adversos.
- Digoxina: aumento do risco de toxicidade por digoxina (náuseas, vômitos, arritmias). Monitorar pacientes quanto aos níveis crescentes de digoxina, juntamente com sinais e

sintomas de toxicidade da digoxina, incluindo anorexia.

- Buspirona: pode resultar no agravamento dos sintomas psiquiátricos. A combinação deve ser evitada. Se for considerada clinicamente apropriada, monitorar os sintomas psiquiátricos.

### **Orientações aos pacientes** <sup>5,6</sup>

- Orientar para não suspender o uso de maneira repentina.
- Alertar que podem ser necessárias quatro semanas ou mais para o início dos efeitos antidepressivos.
- Alertar quanto ao potencial do medicamento em prejudicar a agilidade mental ou coordenação motora, evitar a condução ou utilização de máquinas até que sejam conhecidos os efeitos da terapia sobre o indivíduo.
- Orientar o paciente a relatar agravamento dos sintomas depressivos, pensamentos suicidas, alterações ou mudanças anormais no humor ou comportamento, principalmente durante os primeiros meses de terapia ou durante os períodos de ajuste de dose.
- Orientar o paciente quanto ao risco da síndrome serotoninérgica e seus principais sintomas (agitação, confusão e alucinações).
- Orientar o paciente quanto ao risco de hematomas e sangramentos anormais.
- Orientar que o médico deverá ser informado quanto ao desenvolvimento de erupção cutânea ou urticária. Informar sobre os sinais e sintomas associados às reações graves (inchaço na face, olhos, boca, dificuldade de respirar) e necessidade de assistência médica imediata.
- Alertar os pacientes para evitar o uso de álcool durante o tratamento com o medicamento.
- Orientar que o médico deverá ser informado quanto a outras doenças concomitantes e des-

continuação de outros medicamentos durante o uso da fluoxetina. Mulheres devem informar ao médico a pretensão de engravidar e amamentação durante o uso do medicamento.

- Orientar os pacientes a relatar sintomas relacionados ao prolongamento do intervalo QT e arritmias ventriculares, monitorar sintomas de hipoglicemia relatando quaisquer alterações da glicemia.
- Alertar o paciente quanto a ocorrência de efeitos menos graves como: dificuldade para dormir, tremores, náuseas, alterações no apetite, ganho ou perda de peso, sonolência, sonhos incomuns ou problemas sexuais.

### **Aspectos farmacêuticos** <sup>5</sup>

- Armazenar em temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C. Proteger da luz e umidade.

### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: Atravessa a placenta. Usar com cautela durante a gravidez. Crianças expostas à fluoxetina no terceiro trimestre de gravidez tem maior risco de complicações neonatais. Dependendo da situação clínica da gestante, considerar diminuir a dose do medicamento e interromper o uso 10 a 14 dias antes do parto para minimizar efeitos no feto, pois os recém-nascidos podem ter dificuldade em eliminar o medicamento devido à sua longa meia-vida.

### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Excretado no leite materno. Risco ao lactente não pode ser descartado. Uso não recomendado durante a amamentação.

### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Usar com cautela em pacientes com insuficiência hepática, incluindo cirrose.



Pode ser necessário ajustar a dose ou diminuir a frequência de administração.

#### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: A redução de dose ou frequência de administração não são necessárias em pacientes com insuficiência renal.

#### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Evitar o uso em idosos com histórico de quedas ou fraturas, a menos que alternativas mais seguras não estejam disponíveis, uma vez que pode ocorrer ataxia e comprometimento do desempenho psicomotor. Se não houver alternativa terapêutica ter cautela, pois pode ocorrer o piorar a síndrome de secreção inapropriada de hormônio anti-diurético (SIADH) ou hiponatremia podem se desenvolver ou piorar. Monitorar os níveis de sódio no início ou na mudança de doses. Considerar redução de dose ou frequência de administração.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.

- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 315, de 30 de março de 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar tipo I. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT\\_TransornoAfetivoBipolar\\_TipoI.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_TransornoAfetivoBipolar_TipoI.pdf). 2016.
- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Cadernos de Atenção Básica - Saúde mental. Disponível em: [http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/caderno\\_34.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/caderno_34.pdf). 2013.
- 4 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 5 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 6 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## **55. FUROSEMIDA**

#### **Apresentações<sup>1</sup>**

- Comprimido 40 mg.
- Solução injetável 10 mg/mL.

#### **Indicações<sup>2,3</sup>**

- Hipertensão arterial.
- Edema refratário de diferentes causas.

#### **Contraindicações<sup>2,3,4</sup>**

- Anúria.
- Coma e estados pré-comatosos associados à

cirrose hepática.

- Insuficiência renal devido a fármacos nefrotóxicos ou hepatotóxicos (ver apêndice D).
- Hipopotassemia grave.
- Hiponatremia grave.
- Hipersensibilidade à furosemida.

#### **Precauções<sup>2,3,4</sup>**

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Insuficiência hepática ou cirrose (ver Apêndice C);

- Interromper tratamento se ocorrer aumento da azotemia ou da oligúria;
- Hiperplasia prostática;
- Associação com fármacos ototóxicos, como vancomicina e aminoglicosídeos.
- Pacientes sensíveis a sulfonamidas.
- Pode exacerbar ou ativar o lúpus.
- Risco de reações anafiláticas até 5 min após administração intravenosa.
- Risco de fotosensibilidade.
- Risco de hipotensão, hipovolemia, hipotensão ortostática.
- Risco de hipopotassemia. Observar sinais e sintomas de depleção de eletrólitos e fluidos (boca seca, fraqueza muscular, náusea, entre outros). Monitorar eletrólitos, especialmente sódio e potássio.
- Risco de hiperglicemia e hiperuricemia.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).

#### Esquemas de administração <sup>4</sup>

##### Crianças

- *Edema*: 2 mg/kg, por via oral, em dose única. Se necessário, aumentar 1 ou 2 mg/kg a cada 6 a 8 horas, até o máximo de 6 mg/kg. Nota: usar a menor dose efetiva na fase de manutenção. 1 mg/kg, por via intramuscular ou intravenosa lenta, em dose única. Se necessário, para edema resistente, a dose inicial pode ser aumentada em 1 mg/kg, com frequência não maior que a cada 2 horas, até obtenção do efeito desejado, ou até ser alcançada a dose máxima de 6 mg/kg.
- *Hipertensão*: Inicialmente, 0,5 a 2 mg/kg, por via oral, uma ou duas vezes por dia. Se necessário, aumentar até o máximo de 6 mg/kg por dia.

##### Adultos

- *Edema*: Iniciar com 20 mg a 80 mg, em dose

única, de preferência pela manhã. Se necessário, repetir a mesma dose após 6 a 8 horas ou aumentar a dose em 20 mg a 40 mg, em intervalos de pelo menos 6 a 8 horas após a última dose, até a obtenção da resposta diurética. Em casos graves, podem ser utilizados, cuidadosamente, até 600 mg por dia.

Nota: A dose efetiva pode ser administrada uma ou duas vezes por dia, ou, em alguns casos, por administração intermitente em 2 a 4 dias consecutivos por semana. A dose pode ser reduzida para terapia de manutenção.

20 mg a 40 mg, por via intramuscular ou intravenosa lenta, em dose única. Se necessário, repetir a mesma dose 2 horas após ou aumentar a dose, em incrementos de 20 mg, com intervalo de pelo menos 2 horas até se obter a resposta desejada.

Nota: As doses efetivas podem ser administradas em uma ou duas vezes por dia.

- *Edema agudo de pulmão*: 40 mg, por via intravenosa, em dose única. Se necessário, uma dose de 80 mg pode ser administrada uma hora após a dose inicial.
- *Hipertensão*: 40 mg, por via oral, duas vezes ao dia. Se não atingir a pressão arterial desejada, considere a adição de outros agentes anti-hipertensivos. Nota: Regime combinado com furosemida requer redução da dose de outros agentes anti-hipertensivos ou mesmo a descontinuação de outros agentes.

#### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>3</sup>

- Absorção
- Tempo para pico de concentração: oral (comprimido): 87 minutos; intravenosa: 20 minutos (média);
- Biodisponibilidade, comprimido oral: 64% (média);

- Efeito dos alimentos: controverso.
- Distribuição
  - Volume de distribuição (Vd): adultos e crianças, 0,2 L/kg;
  - Vd: recém-nascidos, 0,173 a 0,24 L/kg;
  - Ligação a proteínas: 91% a 99%.
- Metabolismo
  - Hepático: 10%;
  - Metabólito ativo: furosemida-glicuronídeo.
- Excreção
  - Renal: 60% a 90%, inalterada;
  - Fecal: cerca de 7% a 9%;
  - Biliar: cerca de 6% a 9%;
  - Dialisável: não (hemodiálise);
  - Meia vida de eliminação: cerca de 2 horas.

### Efeitos adversos <sup>3</sup>

- Hipotensão ortostática.
- Síndrome de hipersensibilidade a drogas, eritema multiforme, síndrome eritrodérmica. Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.
- Reação anafilactoide, anafilaxia.
- Pancreatite.
- Agranulocitose, anemia aplásica, trombocitopenia.
- Hiperuricemia (40%), hipomagnesemia.
- Perda de apetite.
- Espasmos da bexiga.

### Interações medicamentosas <sup>3</sup>

- *Interações de moderadas a graves*
  - Hidrato de cloral: Pode causar toxicidade cardíaca (ondas de calor, sudorese, agitação, náuseas, hipertensão arterial e taquicardia). O uso concomitante (até 24 horas) não é recomendado, considerar hipnótico alternativo.
  - Carbonato de lítio: aumento nas concentra-

- ções e de efeitos tóxicos do lítio (fraqueza, tremor, sede intensa, confusão). Monitorar concentrações séricas do lítio na primeira semana ou descontinuar furosemida. Pode ser necessário reduzir a dose de carbonato de lítio com o uso concomitante.
- Gentamicina, tobramicina: aumento nas concentrações de gentamicina ou tobramicina, com aumento no risco de ototoxicidade e nefrotoxicidade. Descontinuar ou monitorar estes efeitos.
- Digoxina, digitoxina: aumento da toxicidade do digitálico (náusea, vômito, arritmias cardíacas), devido a depleção de potássio e magnésio induzida pelo diurético. Orientar o paciente sobre a ingestão adequada de potássio e magnésio.
- Vasopressina: aumento do *clearance* osmolar e do fluxo urinário. Usar com precaução.
- Ginseng: aumento do risco de resistência ao diurético. Orientar os pacientes a interromper o uso do ginseng.
- Alisquireno: redução do efeito da furosemida. Monitorar a perda do efeito da furosemida (redução da diurese, aumento do edema ou hipertensão descompensada).
- Carbamazapina: hiponatremia sintomática. Monitorar eletrólitos durante a terapia ou descontinuar o diurético ou selecionar outro anticonvulsivante.
- Alcaçuz (Licorice): aumento no risco de hipopotassemia ou redução do efeito diurético. Evitar uso concomitante.
- Pancurônio, vecurônio: aumento ou redução do bloqueio neuromuscular. Pode ser necessário ajuste de dose de ambos.
- Colestiramina: redução do efeito da furosemida. Administrar colestiramina 4 horas após o diurético e monitorar o efeito diurético. Pode ser necessário ajuste de dose.
- Fludrocortisona: pode levar a hipopotassemia. Monitorar potássio sérico.

- Clofibrato: pode levar a miopatias, aumento do efeito diurético e elevação de transaminases e creatina fosfoquinase. Evitar uso concomitante. Monitorar sinais e sintomas.
- Ciclosporina: aumento do risco de artrite gotosa. Monitorar sinais e sintomas.
- Inibidores da ECA: hipotensão postural (primeira dose). Iniciar com a menor dose de inibidor da ECA à noite e monitorar pressão arterial.
- Anti-inflamatórios não esteroides: redução do efeito diurético e anti-hipertensivo. Monitorar eficácia diurética e sinais de insuficiência renal.
- Alimentos: redução da absorção e eficácia da furosemida. Administrar furosemida em jejum.

### **Orientações aos pacientes <sup>3</sup>**

- Orientar os pacientes a usar protetor solar e evitar bronzeamento artificial. A furosemida provoca fotossensibilidade.
- Orientar os paciente a evitar atividades que requerem coordenação até estabelecimento do efeito pois podem ocorrer tonturas, vertigens ou visão turva no início do tratamento.
- Informar que pode ocorrer hiperglicemia, hiperuricemia, obstipação, diarreia, perda de apetite, náuseas, vômitos, púrpura, câibras, espasticidade, astenia, dor de cabeça parestesia ou eczema.
- Instruir paciente a relatar sangramento ou hematomas incomuns ou sinais e sintomas de hipotensão, infecção, pancreatite, ou ototoxicidade (zumbido, perda auditiva).
- Aconselhar o paciente a relatar sinais ou sintomas de reações cutâneas graves (sintomas semelhantes aos da gripe, erupções vermelhas disseminadas, ou bolhas na pele ou mucosas) ou eritema multiforme.

- Instruir paciente para comer alimentos ricos em potássio durante o tratamento, conforme indicado pelo profissional de saúde.
- Instruir o paciente a não ingerir bebidas alcoólicas enquanto tomar este medicamento.

### **Aspectos farmacêuticos <sup>4,5</sup>**

- Este medicamento deve ser armazenado em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C), em lugar seco, fresco e ao abrigo da luz.
- Solução injetável após diluição: a furosemida mantém-se quimicamente estável por aproximadamente 24 horas, após diluição com solução de cloreto de sódio a 0,9% ou solução de Ringer, quando armazenada sob temperatura ambiente e protegida da luz. Não utilizar se a solução apresentar coloração amarelada. Não misturar com soluções ácidas, pode precipitar o fármaco.

### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: Os diuréticos de alça não são recomendados durante a gravidez, exceto quando necessário para o tratamento do edema pulmonar na insuficiência cardíaca. O uso de furosemida durante a gravidez não foi associado a efeitos tóxicos ou teratogênicos, embora tenham sido observadas complicações metabólicas. Hiponatremia neonatal e hiperuricemia fetal foram relatadas. Considera-se também que a furosemida reduz a perfusão hepática placentária e/ou materna. A furosemida não parece alterar significativamente o volume de líquido amniótico.

### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Excretado no leite materno. Risco ao lactente não pode ser descartado. Furo-

semida pode inibir a lactação. Devido à falta de informação de segurança, recomenda-se evitar o uso durante a amamentação. Se o uso for necessário, ter cautela.

### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Alterações súbitas no equilíbrio de eletrólitos em pacientes com cirrose podem precipitar coma hepático. Usar com cautela em pacientes com cirrose hepática e ascite e monitorar.

### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: Usar com cautela em pacientes com doença renal progressiva grave preexistente. Descontinuar se ocorrer aumento da azotemia e oligúria. Monitorar dano renal.

### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2017. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 5 National Institutes of Health (NIH). Medline Plus. Disponível em: <https://medlineplus.gov>. 2016.

## **56. GENTAMICINA, SULFATO**

### **Apresentações**<sup>1</sup>

Solução e pomada oftálmica 5 mg/mL.

### **Indicação**<sup>2,3</sup>

- Infecções oculares externas causadas por bactérias sensíveis.

### **Contraindicações**<sup>3,4</sup>

- Hipersensibilidade conhecida à gentamicina, a outros aminoglicosídeos ou a qualquer componente da formulação.

### **Precauções**<sup>3,4,5</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Sensibilização local, como vermelhidão e irritação (descontinuar o uso);
  - Hipersensibilidade cruzada com outros aminoglicosídeos;
  - Combinações fixas contendo corticoides (po-

dem mascarar sinais clínicos de infecção ou suprimir reações de hipersensibilidade ao sulfato de gentamicina);

- Atraso na cicatrização da córnea (especialmente com o uso da pomada);
- Superinfecção (devido ao uso prolongado);
- Complicações infecciosas (por exemplo, úlceras bacterianas e fúngicas da córnea).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).

### **Esquemas de administração**<sup>4,5</sup>

#### **Crianças e Adultos**

- *Infecções oculares externas causadas por bactérias sensíveis:*
  - *pomada:* aplicar uma pequena quantidade (aproximadamente 1cm), por via oftálmica, duas a três vezes por dia.



- *solução*: instilar 1 a 2 gotas, por via oftálmica, a cada 4 horas. Para infecções graves, instilar até 2 gotas a cada hora.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>3,5</sup>

- Absorção é maior quando a córnea está desgastada.
- Não é detectada absorção sistêmica (menos de 0,5 microgramas/mL).

### Efeitos adversos <sup>3,4,5</sup>

- Úlcera córnea, conjuntivite pseudomembranosa, hiperemia conjuntival, inchaço da pálpebra, eritema da pálpebra, irritação ocular, sensação de queimação nos olhos.

### Interações medicamentosas <sup>3</sup>

- Não foram encontradas interações medicamentosas que atendessem aos critérios pré-estabelecidos para este formulário.

### Orientações aos pacientes <sup>3,4</sup>

- Orientar sobre os cuidados no momento da administração do medicamento, como lavar bem as mãos, não encostar a ponta do frasco nos olhos ou nas áreas ao redor e manter os olhos fechados por 1 a 2 minutos após a aplicação.
- Retirar as lentes de contato antes da administração do medicamento e colocá-las somente 5 minutos após a administração.
- Caso o paciente tenha que usar dois medicamentos oftálmicos diferentes, orientar a aguardar um intervalo de 5 minutos entre as aplicações.
- Orientar a descontinuar o uso do medicamento e entrar em contato com o médico se a infecção piorar ou não melhorar, ou se ocorrerem sinais de sensibilidade (por exemplo, inchaço ou dor ocular).

- Informar que a visão turva é comum nos primeiros minutos após o uso, mas é necessário relatar ao médico se o problema persistir.
- Instruir para informar ao médico o uso concomitante de outros medicamentos durante a terapia com o sulfato de gentamicina ou se estiver grávida ou amamentando.
- Informações adicionais para o processo de orientação do paciente estão disponíveis na versão do FTN para o usuário.

### Apêndice A - Fármacos e gestação

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: A quantidade de sulfato de gentamicina sistêmica após administração por via oftálmica é mínima. Se o medicamento for necessário, deve-se utilizar doses mínimas efetivas em combinação com a oclusão do canal lacrimal para diminuir a absorção sistêmica.

### Apêndice B - Fármacos e amamentação

- Comentário: Não se sabe se o medicamento administrado por via tópica é distribuído no leite materno. Se o medicamento for necessário, deve-se utilizar doses mínimas efetivas em combinação com a oclusão do canal lacrimal para diminuir a absorção sistêmica, mas é considerado compatível com amamentação, com risco mínimo ao lactente.

### Referências

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National For-

mulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.

3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

4 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

5 Wolters Kluwer. UpToDate. Disponível em: <https://www.uptodate.com>. 2017.

## 57. GLIBENCLAMIDA

### Apresentações <sup>1</sup>

- Comprimido 5 mg.
- Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde <sup>2</sup>
- Diabetes mellitus tipo 2.

### Contraindicações <sup>3,4</sup>

- Cetoacidose.
- Porfiria aguda.
- Tratamento simultâneo com bosentana.
- Hipersensibilidade à glibenclamida ou outro componente do produto.
- Diabetes mellitus tipo 1 (insulinodependente).

### Precauções <sup>3,4,5</sup>

- Usar com cuidado em casos de:
  - Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD). Risco aumentado de anemia hemolítica;
  - Insuficiência suprarrenal ou hipofisária. Risco aumentado de hipoglicemia;
  - Debilitados, desnutridos, idosos, com insuficiência renal, insuficiência hepática, insuficiência suprarrenal ou hipofisária. Maior susceptibilidade a episódios de hipoglicemia, que pode ser grave, ocasionalmente fatal. É fundamental proceder à seleção cuidadosa do fármaco, dosagem criteriosa e educação do paciente;
  - Exercício físico extenuante, ingestão de álcool, ingestão calórica insuficiente, combinação a outros agentes antidiabéticos. Risco aumentado de hipoglicemia;

- Idosos ou uso concomitante a beta-bloqueadores. Dificuldade para reconhecer hipoglicemia;
- Alérgicos a outros derivados de sulfonamida, neuropatia autonômica. Risco de desenvolver alergia à glibenclamida;
- Estresse causado por infecção, febre, trauma ou cirurgia. Potencial aumentado para perda de controle glicêmico, podendo ser requerido manejo clínico: interrupção temporária do uso da glibenclamida e administração de insulina.
- Uso pediátrico: segurança e eficácia não estabelecidas.
- Pode induzir ganho de peso (deve ser prescrito somente em caso de controle glicêmico inadequado e persistência de sintomas, apesar de tentativas de dieta).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).
- Insuficiência hepática (ver Apêndice C).
- Insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Uso em idosos (ver Apêndice E).

### Esquemas de administração <sup>2,4,5</sup>

#### Adultos

- *Diabetes mellitus tipo 2*: Iniciar com 2,5 a 5 mg, por via oral, uma vez ao dia. Escalonar aumentos máximos de 2,5 mg por semana, com base na resposta glicêmica. Máximo: 5 mg/dia.
- *Sensíveis a hipoglicemiantes*: Iniciar com 1,25 mg, via oral, uma vez ao dia.

Dose de manutenção: 1,25 a 20 mg, via oral, uma vez ao dia ou dividida em duas administrações a cada 12 horas. Dose máxima: 20 mg/dia.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>4</sup>

- Início da ação (pacientes não insulino-dependentes): 30 minutos.
- Pico de ação (pacientes não insulino-dependentes): 2 a 3 horas.
- Duração da ação (pacientes não insulino-dependentes): 24 horas.
- Alimentos não alteram a taxa ou extensão de absorção.
- Ligação a proteínas plasmáticas: 99%.
- Metabolismo: preponderantemente hepático.
- Eliminação renal (50%) e bile (50%).
- Meia-vida de eliminação: 5 a 10 horas.

### Efeitos adversos <sup>4</sup>

- Risco de mortalidade por eventos cardiovasculares, vasculite.
- Distúrbios alérgicos da pele (>1%), eritema, *rush* eritematoso, erupção maculopapular, pênfigo vulgar, fotossensibilidade, porfiria cutânea tardia, prurido, urticária, eczema descamativo. Suspender se as reações alérgicas persistirem.
- Porfiria aguda intermitente, hiperuricemia, hipoglicemia (>1%), hipoglicemia severa, hiponatremia, lipídios anormais, fenômeno Somogyi, Síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético.
- Distúrbios gastrintestinais (>1%) incluindo: sensação de empachamento, azia, náusea.
- Efeitos hematológicos, agranulocitose, anemia aplástica, distúrbios de coagulação sanguínea, eosinofilia, anemia hemolítica, leucopenia, neutropenia, pancitopenia, trombocitopenia, púrpura trombocitopênica.

- Síndrome de icterícia colestática (rara), hepatite (rara), alteração nos testes de função hepática.
- Reação de hipersensibilidade.
- Artralgia, mialgia.
- Visão borrada, problemas de acomodação visual.
- Diurese, enurese noturna (>10%), proteinúria, urolitíase.
- Angioedema, reação tipo dissulfiram pela interação entre o álcool e a glibenclamida.
- Anemia hemolítica.

### Interações medicamentosas <sup>4</sup>

- *Interações de moderadas a graves*
- Bosentana: aumento da concentração das enzimas hepáticas. Avaliar a utilização de outro hipoglicemiante oral.
- Metreleptina: aumento do risco de hipoglicemia. Realizar acompanhamento glicêmico rigoroso, especialmente com doses elevadas. Pode ser necessário reduzir dose da glibenclamida.
- Disopiramida: risco de hipoglicemia.
- Claritromicina: aumento das concentrações da glibenclamida, risco aumentado de hipoglicemia. Monitorar glicose e educar o paciente para reconhecer sinais e sintomas de hipoglicemia.
- Genfibrozila, voriconazol: aumento das concentrações plasmáticas das sulfoniluréias. Monitorar glicose sanguínea e avaliar redução da dose da sulfonilureia durante o tratamento conjunto.
- Varfarina: potencialização do efeito do anti-coagulante. Risco aumentado de hemorragias. Monitorar o tempo de protrombina e avaliar ajuste da dose de varfarina.
- Fluvastatina: aumento da exposição à glibenclamida. Monitorar glicose, especialmente se houver mudanças de dosagem da fluvastatina.

- Rifampicina: redução da efetividade da glibenclamida. Monitorar a glicose sanguínea cuidadosamente e avaliar ajuste da dose do hipoglicemiante oral.
- Beta-bloqueadores adrenérgicos: hipoglicemia ou hiperglicemia ou diminuição de sintomas de hipoglicemia. Aumentar a frequência de monitoramento da glicose ou ajustar a dose do agente antidiabético. Acompanhar hipoglicemia quando uso concomitante, e se o beta-bloqueador for retirado observar se há sinais de perda de controle glicêmico.
- Colesevelam: diminuição das concentrações plasmáticas de glibenclamida. Se o co-tratamento for necessário, tomar glibenclamida pelo menos 4 horas antes do colesevelam. Monitorar a resposta adequada à terapia com glibenclamida e se necessário ajustar a dose de glibenclamida.
- Ciclosporina: pode aumentar a toxicidade do imunossupressor (disfunção renal, colestase e parestesia). Monitorar os níveis da ciclosporina e avaliar ajuste de dose.
- Inibidores de monoamina oxidase (IMAO): aumento do risco de hipoglicemia. Monitorar glicose sanguínea quando um IMAO for adicionado ou retirado da terapia. Podem ser necessárias doses mais baixas de insulina ou do hipoglicemiante oral ou a suspensão de um dos agentes.
- Rifapentina: diminuição da eficácia do hipoglicemiante oral. Monitorar glicose nas primeiras duas a três semanas do início ou da interrupção da rifapentina. Pode ser necessário um ajuste de dose do agente hipoglicêmico.
- Tansagem (*Psyllium husk* e outras do grupo), melão-de-são-caetano (*Momordica charantia* L.), erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*), feno-grego (*Trigonella foenum-graecum*): risco aumentado de hipoglicemia.

Monitorar glicose sanguínea e sintomas de hipoglicemia periodicamente.

#### **Orientações aos pacientes** <sup>4, 5</sup>

- Alertar para a possibilidade de surgirem alergia cutânea, visão turva, azia, náuseas.
- Ensinar a reconhecer sinais e sintomas de hiperglicemia ou hipoglicemia e orientar para relatar as dificuldades no controle glicêmico, especialmente durante períodos de estresse causado por infecção, febre, trauma ou cirurgia.
- Orientar para administrar o medicamento na primeira refeição do dia.
- Orientar para evitar o uso de álcool enquanto estiver fazendo uso desse medicamento.
- Informar sobre a importância de avaliações clínicas e laboratoriais regulares, incluindo exames de urina e/ou determinações de glicose no sangue em jejum.
- Alertar para a importância de informar sobre a existência de terapia concomitante, incluindo a prescrição de fitoterápicos e medicamentos isentos de prescrição.
- Orientar as mulheres sobre a importância de informar ao médico caso estejam grávidas, pretendam engravidar ou planejem amamentar.
- Informações adicionais para o processo de orientação do paciente estão disponíveis na versão do FTN para o usuário.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: Não se sabe se o fármaco atravessa a placenta e não existem estudos controlados em mulheres. Usar na gravidez somente se os benefícios potenciais para a mãe justificarem os riscos para o feto. Como aumento exacerbado nos níveis de glicose no sangue durante a gravidez podem aumentar a possibilidade de anomalias congênicas,

considerar o uso de insulina durante a gravidez.

de hipoglicemia. Iniciar com dose de 1,25 mg/dia.

#### Apêndice B - Fármacos e amamentação

- Comentário: Não se sabe se este medicamento é distribuído no leite materno. Risco ao lactente não pode ser descartado. Devido à falta de informação de segurança, recomenda-se avaliar o risco benefício e descontinuar o medicamento ou a amamentação, após considerar a importância do medicamento para a lactante.

#### Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática

- Comentário: Pacientes com insuficiência hepática têm maior risco de hipoglicemia. Iniciar com dose de 1,25 mg/dia.

#### Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal

- Comentário: Evitar o uso em pacientes com insuficiência renal. Se necessário, iniciar com 1,25 mg/dia para evitar hipoglicemia.

#### Apêndice E - Fármacos e idosos

- Comentário: Pacientes idosos têm maior risco

#### Referências

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Cadernos de Atenção Básica - Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus. Disponível em: [http://189.28.128.100/dab/docs/portal-dab/publicacoes/caderno\\_36.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/portal-dab/publicacoes/caderno_36.pdf). 2013.
- 3 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 4 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 5 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 58. GLICEROL

#### Apresentações<sup>1</sup>

- Solução e Supositório retal.

#### Indicações<sup>2,3</sup>

- Constipação.

#### Contraindicações<sup>3,4</sup>

- Hipersensibilidade ao glicerol ou a outro componente da formulação.
- Anúria bem estabelecida.
- Edema pulmonar agudo.
- Desidratação grave.

- Descompensação cardíaca grave.

#### Precauções<sup>3</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Doença cardíaca, renal ou hepática;
  - Diabetes mellitus;
  - Anemia hemolítica;
  - Hidratação alterada: pode levar a edema pulmonar e ou insuficiência cardíaca congestiva.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).



### **Esquemas de administração** <sup>2,3</sup>

#### **Neonatos**

0,5 mL/kg/dose da solução, por via retal.

- **Lactentes**
- 1 supositório de 1 g ou 0,5 mL/kg/dose da solução, por via retal.

#### **Crianças abaixo de 12 anos**

- 1 supositório de 1,5 a 2 g ou 2 a 5 mL da solução, por via retal.

#### **Adultos**

- 1 supositório de 2,5 a 3 g ou 5 a 15 mL da solução, por via retal, em dose única ou em intervalos não frequentes.

### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes** <sup>3,4</sup>

- Absorção baixa.
- Início de ação de 15 a 30 minutos.

### **Efeitos adversos** <sup>2,3</sup>

- Reações adversas ocorrem raramente após administração retal.
- Aumento da sede.
- Desconforto retal, tenesmo, dor com câibras, ardência ou irritação local.
- Hiperemia da mucosa retal com hemorragia e liberação de muco.

### **Interações medicamentosas** <sup>3</sup>

- Não foram encontradas interações medicamentosas que atendessem aos critérios pré-estabelecidos para este formulário.

### **Orientações aos pacientes** <sup>3</sup>

- Orientar para a necessidade de lavar as mãos com água e sabão antes e após o uso.
- Informar que a evacuação deverá ocorrer entre 15 e 60 minutos após a administração e para suspender o uso e procurar o serviço de saúde se não houver movimentos intestinais.

- Orientar para o prazo máximo de uma semana de uso.
- Alertar para notificar se tiver usado outro laxativo por mais de uma semana antes do uso do glicerol.

### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: O uso de glicerol como agente hiperosmótico durante a gravidez aumenta o risco de edema pulmonar e cerebral. Embora não tenham sido demonstrados riscos potenciais para o feto, recomenda-se usar na gravidez somente se os benefícios potenciais para a mãe justificarem os riscos para o feto.

### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Não se sabe se o glicerol é distribuído no leite materno. Risco ao lactente não pode ser descartado. Devido à falta de informação de segurança e potencial risco de efeitos adversos, recomenda-se avaliar o risco benefício e evitar a amamentação.

### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2017. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 Klasco R. K. (Ed). Martindale. The Extra-Pharmacopoeia./ Thomsom Micromedex. Disponível em: <http://www.portaldapesquisa.com.br/>. 2016.

## 59. GLICLAZIDA

### Apresentações<sup>1</sup>

- Comprimidos de liberação prolongada 30 mg e 60 mg.
- Comprimidos 80mg.

### Indicações<sup>2</sup>

- Diabetes mellitus tipo 2.

### Contraindicações<sup>3,4</sup>

- Cetoacidose diabética.
- Hipersensibilidade à gliclazida ou a outra sulfonilureia.
- Diabetes tipo I, como terapia única.
- Porfiria aguda.
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).

### Precauções<sup>3,4</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Hipoglicemia;
  - Doença hepática;
  - Períodos de estresse (infecção, febre, trauma, cirurgia). Pode ser necessário administrar insulina.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).
- Insuficiência hepática (ver Apêndice C).
- Insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Idosos (ver Apêndice E).

### Esquemas de administração<sup>3,4</sup>

#### Adultos

- Comprimido de liberação imediata: iniciar com 40 a 80 mg/dia, por via oral, durante o café da manhã. Aumentar 40 a 80 mg por semana, até o controle da glicemia. Se necessário aumentar até 160 mg, uma vez ao dia, ou em duas doses divididas durante as refeições. Acima de 160 mg/dia, dividir as doses. Dose máxima: 320 mg/dia.

Comprimido de liberação prolongada: iniciar com 30 mg/dia, via oral, no café da manhã. Ajustar a dose de acordo com a resposta a cada 4 semanas. Se não houver redução na glicemia, a cada 2 semanas. Máximo: 120 mg/dia.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes<sup>4</sup>

- Início da ação: 2 a 4 horas.
- Pico de ação: 4 a 5 horas.
- Duração da ação: 24 horas.
- Meia-vida de eliminação: 8 a 12 horas.
- Metabolismo preponderantemente hepático.
- Eliminação renal (60% a 80%) e fecal (20%).

### Efeitos adversos<sup>4</sup>

- Aumento dos batimentos ectópicos, o aumento da pressão arterial sistólica.
- Eritrodermia, prurido, rash.
- Ganho de peso, hipoglicemia, hiponatremia, alterações lipídicas.
- Dor abdominal, diarreia, náusea, vômitos.
- Anemia, diminuição da agregação plaquetária, diminuição da contagem de leucócitos.
- Hepatotoxicidade.
- Tontura.

### Interações medicamentosas<sup>4</sup>

- *Interações de moderadas a graves*
  - Metreleptina: aumento do risco de hipoglicemia. Realizar acompanhamento glicêmico rigoroso, especialmente com doses elevadas. Pode ser necessário reduzir a dose de gliclazida.
  - Erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*): risco aumentado de hipoglicemia. Monitorar glicose sanguínea e sintomas de hipoglicemia periodicamente.
  - Rifampicina: induz o metabolismo hepático de gliclazida, com redução do efeito hipoglicêmico.

mante. Monitorar glicose sanguínea e avaliar a necessidade de ajuste da dose de gliclazida.

#### **Orientações aos pacientes** <sup>2, 5</sup>

- Ensinar a reconhecer sinais e sintomas de hiperglicemia ou hipoglicemia e orientar para relatar as dificuldades no controle glicêmico, especialmente durante períodos de estresse causado por infecção, febre, trauma ou cirurgia.
- Orientar para administrar o medicamento na primeira refeição do dia.

#### **Aspectos farmacêuticos** <sup>4</sup>

- Armazenar à temperatura ambiente, de 15° C a 30° C. Manter ao abrigo do ar e luz.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: Evitar o uso durante a gravidez, devido ao risco de anormalidades fetais e hipoglicemia no recém-nascido.
- Recomenda-se usar fármaco alternativo durante gravidez e em mulheres com potencial para engravidar.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Contraindicada durante a amamentação, devido ao risco de hipoglicemia no recém-nascido. Recomenda-se descontinuar o medicamento e usar terapia alternativa ou interromper a amamentação.

#### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Evitar ou empregar dose reduzida

em pacientes com doença hepática, devido ao risco aumentado de hipoglicemia e icterícia.

#### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: Usar com cautela na insuficiência renal moderada a grave. Devido ao risco de hipoglicemia, recomenda-se monitorar glicemia e, se necessário, reduzir a dose.
- Apêndice E – Fármacos e idosos
- Comentário: Usar com cautela em idosos.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Cadernos de Atenção Básica - Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus. Disponível em: [http://189.28.128.100/dab/docs/portal-dab/publicacoes/caderno\\_36.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/portal-dab/publicacoes/caderno_36.pdf). 2013.
- 3 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 4 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 5 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## **60. GLICOSE**

#### **Apresentações** <sup>1</sup>

- Solução injetável 50 mg/mL (5%) e 500 mg/mL (50%).

#### **Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde** <sup>2, 3, 4</sup>

- Hipoglicemia.

- Nutrição parenteral.
- Hidratação.

### Contraindicações<sup>3</sup>

- Administração simultânea à infusão de sangue - possibilidade de pseudoaglutinação.

### Precauções<sup>3,4</sup>

- Utilizar com cuidado nos casos de:
  - Diabetes mellitus;
  - Hipopotassemia;
  - Sobrecarga hídrica e ou eletrolítica;
  - Risco de hipoglicemia, hiperglicemia e hemorragia intracerebral devidos a infusão; rápida e excessiva de glicose em recém nascidos a termo ou prematuros;
  - Desidratação com delirium tremens;
  - Coma diabético ou hepático;
  - Anúria.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

### Esquemas de administração<sup>4</sup>

#### Crianças

- *Hipoglicemia*: Neonatos e crianças menores: 250 a 500 mg/kg/dose, por infusão intravenosa em veia de grande calibre.
- *Nutrição parenteral e hidratação*: Calcular a dose com base na idade, peso, condição clínica, equilíbrio hídrico e de eletrólitos, e equilíbrio ácido-base do paciente.

#### Adultos

- *Hipoglicemia*: 20 a 50 mL da solução de glicose 50%, por infusão intravenosa em veia de grande calibre, à velocidade de 3 mL/minuto, podendo repetir a dose se necessário. Taxa máxima de infusão: 0,8 g/kg/hora.
- *Nutrição parenteral e hidratação*: Calcular a dose com base na idade, peso, condição clínica, equilíbrio hídrico e de eletrólitos, e equilíbrio ácido-base do paciente.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes<sup>3</sup>

- Início da ação em 3 a 5 minutos.
- Distribuição nos tecidos.
- Metabolizada nos tecidos a dióxido de carbono e água, liberando energia.

### Efeitos adversos<sup>2,3,4</sup>

- Edema periférico.
- Flebite, extravasamento, infecção e trombose no local da injeção.
- Hiperglicemia, hiperosmolaridade, hipervolemia, hipoglicemia, elevação dos níveis de insulina e noradrenalina, aumento da taxa metabólica, distúrbio hídrico e eletrolítico.
- Hemorragia cerebral, isquemia cerebral.
- Edema pulmonar.
- Febre.

### Interações medicamentosas<sup>3</sup>

- Não foram encontradas interações medicamentosas que atendessem aos critérios pré estabelecidos para este formulário.

### Apêndice A - Fármacos e gestação

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: Não se sabe se o fármaco atravessa a placenta e desconhecem-se dados do uso de glicose durante a gravidez, por isso, usar na gravidez somente se os benefícios potenciais para a mãe justificarem os riscos para o feto.

### Referências

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National

Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.

3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thom-

son Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

4 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 61. *Glycine max* (L.) Merr. (ISOFLAVONA-DE-SOJA)

### Apresentações <sup>1</sup>

- Comprimido e cápsula contendo 50 mg a 120 mg de isoflavonas (dose diária).

### Indicação por diretriz do Ministério da Saúde <sup>2,3</sup>

- Coadjuvante no alívio dos sintomas do climatério.

### Contraindicação <sup>2,3,4</sup>

- Hipersensibilidade a qualquer um dos seus componentes.
- Pessoas com afecções da tireoide relacionadas à deficiência de iodo.

### Precauções <sup>2</sup>

- Gravidez (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).

### Esquemas de administração <sup>5,2</sup>

- 50 a 120 mg de isoflavonas, por via oral, dividida em 2 vezes ao dia.
- Importante verificar a concentração do marcador (isoflavonas) presente na apresentação, para que seja administrada a dose diária preconizada.
- O tempo de uso depende da evolução do quadro, acompanhada pelo profissional prescriptor.

### Efeitos adversos <sup>2,3</sup>

- Diminuição dos níveis de estrogênio.
- Distúrbios gastrintestinais leves.

### Interações medicamentosas <sup>2</sup>

- *Interações de moderadas a graves*
- Tamoxifeno: sua efetividade pode ser diminuída.
- Levotiroxina: a soja pode reduzir sua absorção no trato digestivo. Não se deve tomar os dois medicamentos concomitantemente. É necessário aguardar 2 horas entre as administrações.
- Antibióticos: pode haver interferência no metabolismo das isoflavonas.

### Orientações aos pacientes <sup>3</sup>

- Não foram encontrados dados na literatura sobre problemas decorrentes de superdosagem. Em caso de administração de quantidades acima das recomendadas, suspender o uso e manter o paciente sob observação.

### Referências

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Memento Fitoterápico. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>. 2016.
- 3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.



- 4 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário de Fitoterápicos Farmacopeia Brasileira - 1a edição - Primeiro Suplemento. Disponível: <http://portal.anvisa.gov.br>. 2018.
- 5 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Instrução Normativa no 02, de

13 de maio de 2014. Publica a “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado” e a “Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado”. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/legislacao#/.](http://portal.anvisa.gov.br/legislacao#/) 2014.

## 62. HALOPERIDOL E HALOPERIDOL, DECANOATO

### Apresentações <sup>1</sup>

#### *Haloperidol*

- Comprimidos de 5 mg.
- Solução oral 2 mg/mL.
- Solução injetável 5 mg/mL.

#### *Decanoato de haloperidol*

- Solução injetável (de depósito) 50 mg/mL.

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde <sup>2,3</sup>

- Esquizofrenia.
- Transtorno esquizoafetivo.

### Outras indicações <sup>4,5</sup>

- Síndrome de Tourette.
- Comportamento hiperativo em crianças, após falha na resposta a medicamentos não-antipsicóticos e à psicoterapia.
- Problemas comportamentais graves em crianças, após falha na resposta a medicamentos não-antipsicóticos ou à psicoterapia.
- Profilaxia de náuseas e vômitos.

### Contraindicações <sup>2,3,4,5</sup>

- Coma ou depressão do sistema nervoso central.
- Feocromocitoma.
- Hipersensibilidade a haloperidol.
- Doença de Parkinson, lesão nos gânglios basais.
- Bradicardia, prolongamento do intervalo QT.
- Síndrome neuroléptica maligna, discinesia

tardia, síndrome de Sjögren, transtornos convulsivos.

- Doença pulmonar obstrutiva crônica, diagnóstico prévio de câncer de mama ou tumor dependente de prolactina, bexiga neurogênica, hipertrofia de próstata.

### Precauções <sup>4,5,6</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Distúrbios cardiovasculares graves e anormalidades cardíacas: risco de hipotensão transitória ou surgimento de dor anginal; risco de *torsades de pointes* e prolongamento do intervalo QT;
  - Tirotoxicose: risco de neurotoxicidade grave;
  - Hipotireoidismo e desequilíbrio eletrolítico (especialmente hipocalemia e hipomagnesemia, hipocalcemia): risco aumentado de prolongamento do intervalo QT e *torsades de pointes*;
  - Conhecida alergia ou reações alérgicas a fármacos;
  - Pacientes com anormalidades no eletroencefalograma - EEG ou história de crises convulsivas: possível redução no limiar convulsivo;
  - Pacientes com transtorno bipolar na fase de mania: risco de rápida flutuação no humor, no sentido da depressão;
  - Arteriosclerose.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).

- Insuficiência hepática (ver Apêndice C).
- Insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Idoso (ver Apêndice E).

### **Esquemas de administração** <sup>2, 3, 4, 5, 6</sup>

#### **Crianças**

- *Esquizofrenia; síndrome de Tourette; comportamento hiperativo (após falha na resposta a medicamentos não-antipsicóticos ou à psicoterapia); comportamento problemático grave em crianças (após falha na resposta a medicamentos não-antipsicóticos ou à psicoterapia):*
- Haloperidol:  
De 3 a 12 anos e 15 a 40 kg: Dose inicial: 0,5 mg, via oral, 2 a 3 vezes ao dia.  
Dose manutenção: 0,05 a 0,15 mg/kg/dia, via oral, 2 a 3 vezes ao dia.  
Dose máxima: 6 mg/dia.  
Acima de 12 anos:  
Sintomas moderados: 0,5 a 2 mg, via oral, 2 a 3 vezes por dia.  
Sintomas graves ou doença crônica/resistente: 3 a 5 mg, via oral, 2 a 3 vezes por dia.
- Decanoato de haloperidol: segurança e efetividade não foram estabelecidas em crianças.

#### **Adultos**

- *Esquizofrenia; transtorno esquizoafetivo:*
- Haloperidol: 0,5 a 2 mg, via oral, 2 a 3 vezes por dia. Dose máxima: 15 mg/dia para situações agudas e 10 mg/dia para manutenção.
- Decanoato de haloperidol: Dose de manutenção: 150 a 200 mg, via intramuscular, a cada 4 semanas. Dose máxima: 400 mg por mês. A estabilização da concentração plasmática ocorre entre 3 a 6 meses.
- *Síndrome de Tourette:*
- Haloperidol:  
Sintomas moderados: 0,5 a 2 mg, via oral, 2 a 3 vezes por dia. Dose máxima: 100 mg/dia.

Sintomas graves ou doença crônica/resistente: 3 a 5 mg, via oral, 2 a 3 vezes por dia. Dose máxima: 100 mg/dia.

- *Profilaxia de náuseas e vômitos:*
- Haloperidol: Iniciar com 1,5 mg, via oral, 1 a 2 vezes por dia. Aumentar para 5 a 10 mg por dia, via oral, em doses divididas, se necessário.
- Decanoato de haloperidol: 1 a 2 mg, via intramuscular.

#### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes** <sup>5</sup>

- Ligação a proteínas plasmáticas: maior que 90%.
- Início de resposta para sedação: maior que 1 hora (via oral).
- Pico de concentração plasmática: haloperidol 2 a 6 horas (via oral); decanoato de haloperidol 6 dias (via intramuscular).
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (30 – 40%), fecal (15%).
- Meia-vida de eliminação do decanoato, por via intramuscular: 3 semanas.

#### **Efeitos adversos** <sup>5</sup>

- Parkinsonismo, distonia, acatisia, discinesia tardia, demência, encefalopatia, doença extrapiramidal, síndrome neuroléptica maligna, convulsão, sonolência, tique.
- Síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (HAD), hipoglicemia, ginecomastia, hiperglicemia, hiperprolactinemia, síndrome metabólica.
- Agranulocitose, leucopenia, anemia, neutropenia.
- Parada cardíaca, hipertensão, hipotensão, prolongamento do intervalo QT, taquicardia, *torsades de pointes*, sístoles ventriculares, bloqueio cardíaco de terceiro grau, morte súbita cardíaca.
- Alopecia, fotossensibilidade, erupção cutâ-

nea, dermatite seborréica, reação no local da injeção (para decanoato de haloperidol.

- Constipação, indigestão, perda de apetite, náusea e vômito, pancreatite, íleo paralítico, xerostomia.
- Hepatotoxicidade.
- Diminuição da densidade mineral óssea, fratura do colo do fêmur, miastenia gravis, rabdomiólise.
- Visão embaçada, catarata, crise oculógira.
- Humor disfórico, fobia, transtorno psicótico.
- Priapismo.
- Broncoespasmo, laringoespasmo, embolia pulmonar.
- Dependência, hiperpirexia, síndrome de retirada.

### Interações medicamentosas<sup>5</sup>

#### • *Interações de moderadas a graves*

- Antiarrítmicos da classe IA: aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*, parada cardíaca). A administração concomitante é contraindicada.
- Benzatropina: risco de excessivos efeitos anticolinérgicos (sedação, constipação, xerostomia). Monitorar sinais de efeitos anticolinérgicos. Pode ser necessário ajuste de doses ou interromper a utilização dos medicamentos.
- Buspirona: aumento das concentrações de haloperidol. O ajuste de dose pode ser necessário.
- Carbamazepina: diminuição das concentrações plasmáticas de haloperidol. Monitorar a eficácia terapêutica do haloperidol após a adição de carbamazepina. Em algumas situações clínicas pode ser necessário aumentar a dose de haloperidol.
- Cetoconazol: o uso concomitante pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas de haloperidol e aumento do risco de prolongamento do intervalo QT. Se a coadministração é necessária, uma redução

na dose de haloperidol pode ser necessária.

- Cisaprida: pode resultar em piora dos sintomas psicóticos e/ou risco aumentado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*, parada cardíaca) devido à inibição do metabolismo do haloperidol. A associação é contraindicada.
- Dextrometorfano: pode resultar em exacerbação dos efeitos adversos do dextrometorfano (excitação do SNC, confusão mental, depressão respiratória, nervosismo, tremores, insônia, diarreia). Pode ser necessário redução da dose de dextrometorfano.
- Donepezila: o uso concomitante pode resultar em aumento do risco de prolongamento do intervalo QT e *torsades de pointes*. Utilizar com cuidado.
- Fluoxetina: o uso concomitante pode resultar em aumento da exposição haloperidol e risco de toxicidade; aumento do risco de prolongamento do intervalo QT e *torsades de pointes*. Utilizar com cuidado.
- Fluvoxamina: aumento do risco de toxicidade pelo haloperidol. Monitorar concentrações séricas do haloperidol e ajustar a dose, se necessário. Monitorar piora clínica e realizar avaliações cognitivas.
- Hidroxicloroquina: o uso concomitante pode resultar em aumento do risco de prolongamento do intervalo QT. Considerar o monitoramento via ECG perto no início e durante a terapêutica concomitante.
- Lítio: fraqueza, discinesia, aumento de sintomas extrapiramidais, encefalopatia e danos cerebrais. Monitorar sinais de toxicidade ou sintomas extrapiramidais. Monitorar pacientes cuidadosamente para detectar quaisquer sinais de toxicidade ou sintomas extrapiramidais, especialmente se altas doses são usadas. Níveis séricos de lítio devem ser monitorados periodicamente.

- Mesoridazina: aumento do risco de prolongamento do intervalo QT e arritmias ventriculares graves. A associação é contraindicada.
- Metildopa: pode provocar toxicidade no SNC (demência) ou parkinsonismo reversível. Monitorar sintomas psiquiátricos. Se necessário, descontinuar o haloperidol.
- Nefazodona: aumento do risco de efeitos extrapiramidais, hipotensão e sedação. Monitorar sinais de eventos colaterais. O ajuste da dose pode ser necessário.
- Olanzapina: pode resultar em um aumento do risco de parkinsonismo. Monitorar sinais e sintomas de aumento de efeitos adversos parkinsonianos. Pode ser necessário diminuir a dose do haloperidol.
- Prociclidina e triexifenidil: risco de excessivos efeitos anticolinérgicos (sedação, obstipação, xerostomia). Monitorar efeitos anticolinérgicos. Pode ser necessário o ajuste de dose do haloperidol. Usar estas combinações somente quando claramente indicadas.
- Propranolol: aumento do risco de hipotensão e parada cardíaca. Monitorar sinais de hipotensão. Aconselha-se precaução quando coadministração.
- Quinupristina/dalfopristina: aumento das concentrações de haloperidol devido à diminuição do metabolismo do haloperidol, levando a cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*, parada cardíaca). A associação deve ser evitada; se ocorrer monitorizar por eletrocardiograma.
- Rifampicina e rifapentina: diminuem a efetividade do haloperidol. Monitorar diminuição da resposta clínica ao haloperidol quando estes fármacos são adicionados ao esquema terapêutico. Pode ser necessário aumentar a dose de haloperidol.
- Tacrina: síndrome parkinsoniana. Monitorar

aumento de efeitos adversos parkinsonianos. Se necessário, deve-se descontinuar o haloperidol.

- Venlafaxina: aumento das concentrações de haloperidol devido à diminuição do metabolismo do haloperidol, levando a cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*, parada cardíaca). A associação não é recomendada.

### **Orientações aos pacientes** <sup>5,6</sup>

- Orientar para evitar o uso de bebidas alcoólicas ou sedativos. O medicamento pode causar bloqueio do controle da temperatura corporal. Alertar para cautela ao executar atividades que levam ao aumento da temperatura corporal, como exercícios extenuantes, exposição ao calor intenso ou desidratação.
- Instruir para relatar possíveis sintomas extrapiramidais: discinesia tardia (movimentos musculares espasmódicos, interposição lingual, movimentos aleatórios das extremidades), ou síndrome neuroléptica maligna (sudorese, febre, letargia, pressão arterial instável, rigidez muscular, disfunção autonômica).
- Orientar para não suspender abruptamente o tratamento.
- Alertar que pode afetar a capacidade de realizar atividades que exigem atenção e coordenação motora como operar máquinas e dirigir. O medicamento pode causar tontura e sonolência.
- Alertar para informar sobre o surgimento de efeitos anticolinérgicos, hipotensão, sudorese diminuída, acatisia, distonia, congestão nasal e constipação.

### **Aspectos farmacêuticos** <sup>5,7</sup>

- Armazenar em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C, protegido da luz e umidade.

### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: Não se sabe se o fármaco atravessa a placenta. Estudos em animais revelaram efeitos adversos sobre o feto (teratogênico ou embriocida ou outro) e não existem estudos controlados em mulheres. Há evidências positivas de risco fetal humano, como teratogenicidade. Risco de efeitos extrapiramidais e/ou de abstinência, como agitação, hipertonia, hipotonia, sintomas semelhantes aos do efeito discinético tardios, tremores, sonolência, dificuldade respiratória e distúrbio alimentar, em recém-nascidos expostos a agentes antipsicóticos durante o terceiro trimestre. Monitorar esses efeitos nos neonatos. Usar na gravidez somente se os benefícios potenciais para a mãe justificarem os riscos para o feto.

### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Distribuído no leite materno. Risco ao lactente não pode ser descartado. Recomenda-se avaliar o risco benefício e evitar a amamentação, se possível. Se o uso do fármaco durante a amamentação for necessário, monitorar efeitos adversos no lactente.

### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Pode precipitar coma em pacientes com insuficiência hepática.

### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: Iniciar com baixas doses em pacientes com insuficiência renal devido ao risco aumentado de sensibilidade cerebral.

### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Evitar o uso para problemas comportamentais de demência ou delírio

em idosos, pois os antipsicóticos podem aumentar o risco de acidente vascular cerebral e mortalidade (a menos que as medidas não farmacológicas tenham falhado e o paciente seja uma ameaça para si ou para outras pessoas).

- Evitar o uso em: pacientes idosos com histórico de quedas ou fraturas (a menos que alternativas mais seguras não estejam disponíveis) ou comprometimento cognitivo, devido ao risco de efeitos adversos do SNC, síncope, ataxia e desempenho psicomotor prejudicado; em pacientes com doença de Parkinson, pois os sintomas podem piorar; em pacientes com delírio ou com alto risco de delírio, uma vez que esse pode ocorrer ou piorar; e em pacientes com convulsões ou epilepsia, pois o limiar convulsivo pode ser reduzido (pode ser aceitável em pacientes com convulsões bem controladas onde agentes alternativos não foram eficazes). Evitar o uso em homens com sintomas do trato urinário inferior ou hiperplasia prostática benigna, pois podem ocorrer diminuição do fluxo urinário e retenção urinária. Se o uso for necessário, recomenda-se ter cautela e monitorar ocorrência ou exacerbção de síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH) ou hiponatremia.

### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017 .pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 364, de 9 de abril de 2013. Aprova o Protocolo Clínico



co e Diretrizes Terapêuticas da Esquizofrenia. Disponível em <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-esquizofrenia-livro-2013.pdf>. 2013.

3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 1.203, de 4 de novembro de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Esquizoafetivo. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/TranstornoEsquizoafetivo.pdf>. 2014.

4 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical

Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.

5 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

6 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

7 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico da Anvisa. Informação do produto. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp). 2017.

## 63. *Harpagophytum procumbens* DC. ex Meissn. (GARRA-DO-DIABO)

### Apresentações <sup>1</sup>

- Cápsula, comprimido e comprimido de liberação retardada contendo 30 mg a 100 mg de harpagosídeo ou 45 mg a 150 mg de iridoides totais expressos em harpagosídeos (dose diária).

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde <sup>2</sup>

- Lombalgia aguda.
- Dores articulares moderadas.

### Contraindicações <sup>2,3</sup>

- Hipersensibilidade e alergia a qualquer um dos seus componentes.
- Inflamação gástrica.
- Úlceras gástricas ou duodenais.
- Pacientes com cálculos biliares e intestino irritável.
- Crianças e adolescentes menores de 18 anos.
- Gravidez (ver apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).

### Precauções <sup>2</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:

- Pacientes com dores articulares acompanhadas de edema.

### Esquemas de administração <sup>2,4</sup>

#### Adultos

- 30 mg a 100 mg de harpagosídeo ou 45 mg a 150 mg de iridoides totais expressos em harpagosídeos, por via oral, divididas em 2 a 3 vezes ao dia, durante até duas semanas.
- Importante verificar a concentração do marcador (harpagosídeo ou iridoides totais expressos em harpagosídeos) presente na apresentação, para que seja administrada a dose diária preconizada.

### Efeitos adversos <sup>2,3</sup>

- Cefaleia, tontura.
- Hipersensibilidade
- Distúrbios gastrointestinais, diarreia, náuseas, vômito.

### Interações medicamentosas <sup>3</sup>

- Não foram encontradas interações medicamentosas que atendessem aos critérios pré-estabelecidos para estes formulário.

**Orientações aos pacientes <sup>2</sup>**

- Alertar aos pacientes que os efeitos secundários do medicamento podem incluir diarreia, náusea, vômito, dor abdominal, cefaleia, tontura e reações alérgicas cutâneas.
- Orientar os pacientes que este medicamento a usar o medicamento suas doses recomendadas e pelo tempo estabelecido.
- Orientar os pacientes que este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

**Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: informação indisponível
- Comentário: Contraindicado em gestantes.

**Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Contraindicado em lactantes.

**Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2017. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Memento Fitoterápico. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/.2016>.
- 3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Instrução Normativa no 2, de 13 de maio de 2014. Publica a lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado e a lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/legislacao#](http://portal.anvisa.gov.br/legislacao#/). 2014.

**64. HIDROCLOROTIAZIDA****Apresentações <sup>1</sup>**

- Comprimidos 12,5 mg e 25 mg.

**Indicações <sup>2</sup>**

- Hipertensão arterial sistêmica.
- Edema de diferentes causas.

**Contraindicações <sup>2</sup>**

- Hipersensibilidade à hidroclorotiazida ou sulfonamidas.
- Insuficiência hepática grave (ver Apêndice C).
- Insuficiência renal grave (anúria) (ver Apêndice D).
- Estado pré-comatoso (a hipopotassemia provocada pela hidroclorotiazida pode precipitar coma).

**Precauções <sup>3</sup>**

- Desequilíbrio eletrolítico, em altas doses ou em insuficiência renal (monitorar concentrações séricas dos eletrólitos).
- Diabetes melito.
- Hipotensão.
- Lúpus eritematoso sistêmico.
- Gota.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).
- Insuficiência hepática (ver apêndice C).
- Insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Idosos (usar a menor dose efetiva, especialmente nos que apresentam alterações eletrocardiográficas) (ver apêndice E).

## Esquemas de administração <sup>2,3</sup>

### Crianças

- *Hipertensão arterial sistêmica*: Menores de 6 meses: até 3 mg/kg/dia, por via oral, dividida em 2 vezes ao dia. Dose máxima: 37,5 mg/dia.  
De 6 meses a 2 anos: 1 a 2 mg/kg/dia, por via oral, em dose única ou dividida em 2 vezes ao dia. Dose máxima: 37,5 mg/dia.  
De 2 a 12 anos: 1 a 2 mg/kg/dia, por via oral, em dose única ou dividida em 2 vezes ao dia. Dose máxima: 100 mg/dia.

### Adultos

- *Hipertensão arterial sistêmica*: 12,5 mg a 25 mg, por via oral, em dose única diária. Pode ser aumentada até 50 mg/dia, em dose única ou dividida em 2 vezes ao dia. Dose máxima 50 mg/dia.
- *Edema*: 25 a 100 mg/dia, por via oral, dose única ou dividida em até 3 vezes ao dia.
- Nota: doses acima de 50 mg/dia aumentam o risco de hipotensão.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>2</sup>

- Biodisponibilidade: 60% a 80%.
- Pico de concentração: 1,5 a 2,5 horas.
- Duração de efeito: 6 a 12 horas (diurese) e até 1 semana (anti-hipertensivo).
- Metabolismo hepático, não significativo.
- Excreção: renal, 50% a 70%.
- Meia-vida de eliminação: 5,6 a 14,8 horas.
- Em insuficiência cardíaca congestiva descompensada ou falência renal, a meia-vida se prolonga acima de 28,9 horas.
- O fármaco não é significativamente removido por diálise.

### Efeitos adversos <sup>2</sup>

- Hipotensão.
- Colecistite, constipação, diarreia, perda de

apetite, náusea, vômito, pancreatite, icterícia, colecistite.

- Fotossensibilidade, alopecia, lupus eritematoso, eritema multiforme, eritroderma.
- Vertigem.
- Arritmia cardíaca.
- Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.
- Hiponatremia, hipercalcemia, hipopotassemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia.
- Alcalose, diabetes insipidus.
- Hiperglicemia, hiperlipidemia, hiperuricemia.
- Agranulocitose, anemia aplástica, anemia hemolítica, leucopenia.
- Glaucoma, miopia.
- Insuficiência renal.

### Interações medicamentosas <sup>2</sup>

- *Interações de moderadas a graves*
  - Digitálicos: pode ocorrer toxicidade digitalica (náusea, vômito, arritmia). Pacientes devem ser orientados a incluir dieta rica em potássio ou utilizar suplementos de potássio, mesmo com níveis séricos normais deste íon.
  - Lítio: pode aumentar as concentrações de lítio e o risco de toxicidade (fraqueza, tremor, confusão, sede intensa). Recomenda-se a monitorização das concentrações plasmáticas de lítio e o ajuste de dose, se necessário.
  - Metotrexato, ciclofosfamida: aumenta o risco de mielossupressão. Deve-se monitorar a ocorrência de mielossupressão excessiva.
  - Sotalol: aumenta o risco de cardiotoxicidade. Monitorar sinais de cardiotoxicidade, como intervalo QT prolongado, desmaios, tonturas e taquicardia. Hipopotassemia ou hipomagnesemia causadas por diuréticos podem aumentar o risco de toxicidade do sotalol.
  - Carbamazepina: risco de hiponatremia. Deve-se monitorar o sódio durante a terapia com-

- binada. Considerar descontinuar o diurético ou utilizar outro anticonvulsivante.
- Alcaçuz: pode resultar em risco aumentado de hipopotassemia e/ou redução da efetividade do diurético. Evitar uso concomitante.
  - Ginkgo biloba: o uso concomitante pode resultar em aumento da pressão arterial. Deve-se monitorar a pressão arterial com frequência. A continuidade do tratamento com Ginkgo deve ser baseada na relação dano/benefício.
  - Topiramato: pode ocorrer redução nas concentrações séricas de potássio e aumento nas concentrações de topiramato. Monitorar os efeitos adversos aumentados do topiramato e ajustar a dose, se necessário.
  - Colestiramina: pode diminuir o efeito da hidroclorotiazida. Utilizar hidroclorotiazida 4 horas antes ou 4 a 6 horas após a colestiramina.
  - Anti-inflamatórios não esteroides: redução do efeito diurético e anti-hipertensivo. Monitorar pressão arterial, sinais de insuficiência renal, incluindo diminuição da diurese e edema.
  - Inibidores da ECA: hipotensão postural (1a dose). Iniciar com dose baixa do inibidor da ECA e monitorar redução da pressão arterial por 4 horas após administração.
- Aconselhar o paciente a relatar sinais e sintomas de miopia aguda transitória associada a glaucoma de ângulo fechado, incluindo dor ocular súbita ou diminuição da acuidade visual.
  - Aconselhar o paciente diabético a monitorar a glicose e relatar dificuldades com o controle glicêmico.
  - Aconselhar hidratação adequada, especialmente com exercício, sudorese, diarreia ou vômitos.
  - Instruir paciente para evitar o uso concomitante de álcool para evitar agravamento da hipotensão ortostática.
  - Orientar os pacientes sobre a importância do monitoramento periódico de concentrações de eletrólitos séricos (potássio, sódio, cloreto e bicarbonato).
  - Aconselhar os hipertensos da importância da mudança de comportamento e estilo de vida, que incluem redução do peso, mudanças na dieta para incluir alimentos que são ricos em potássio, magnésio e cálcio, redução no consumo de sódio, aumento da atividade física, abandonar o tabagismo, e moderar o consumo de álcool.
  - Solicitar que o paciente informe ao médico o uso de terapia concomitante, existente ou prevista, incluindo medicamentos isentos de prescrição e derivados de plantas, bem como sobre qualquer doença concomitante.
  - Alertar as mulheres que informem ao médico se estão ou pretendem engravidar ou amamentar.

### **Orientações aos pacientes** <sup>2,3</sup>

- Alertar o paciente para evitar atividades que exijam grande atenção ou coordenação no início do tratamento, porque podem ocorrer visão turva, vertigens ou tonturas.
- Alertar o paciente sobre sinais e sintomas de desequilíbrio eletrolítico (por exemplo, secura da boca, sede, fraqueza, letargia, sonolência, agitação, confusão, convulsões, oligúria, dores musculares ou câibras, fadiga muscular, hipotensão, taquicardia, impotência, náuseas e vômitos).

### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: B
- Comentário: Atravessa a placenta. Diuréticos são considerados agentes de segunda linha para controle prolongado da hipertensão arterial em mulheres grávidas. Se for necessário tratamento, deve-se preferir outros anti-hi-

pertensivos, como metildopa ou nifedipino. Diuréticos não são recomendados para a prevenção ou tratamento da hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia. O uso de tiazídicos durante a gravidez, incluindo a curto prazo ou anteparto, tem sido associado a uma variedade de complicações maternas, como desequilíbrio eletrolítico, hiperglicemia, hiperuricemia e pancreatite, que podem produzir efeitos adversos no feto, incluindo morte fetal. Hipoglicemia, hiponatremia, hiperbilirrubinemia, diminuição do peso ao nascer e supressão da medula óssea com trombocitopenia ao nascimento também foram observados.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Distribuída em baixas concentrações no leite materno. Risco ao lactente não pode ser descartado. Devido à falta de informação de segurança, recomenda-se avaliar o risco benefício e descontinuar o medicamento ou a amamentação, após considerar a importância do medicamento para a lactante.

#### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Usar com cuidado na insuficiência hepática ou doença hepática progressiva (principalmente associada com deficiência de potássio). O desequilíbrio eletrolítico pode precipitar coma hepático. Interromper imediatamente se surgirem sinais de coma hepático.

#### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: Usar com cautela em pacientes com insuficiência renal grave. Tiazidas reduzem a filtração glomerular e podem precipitar azotemia. Os efeitos podem ser cumulativos na função renal prejudicada. Considerar interrupção se ocorrer insuficiência renal progressiva.

#### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Risco aumentado de hiponatremia em idosos, especialmente em mulheres com baixo peso, com má hidratação oral e baixa ingestão de eletrólitos. Aumento da incidência de efeitos adversos e redução excessiva da pressão arterial em pacientes com mais de 65 anos.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf) 2017. p. 210.
- 2 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 3 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## **65. HIDROCORTISONA, ACETATO E SUCCINATO SÓDICO**

#### **Apresentações<sup>1</sup>**

- Acetato de hidrocortisona: creme 10 mg/g (1%).
- Succinato sódico de hidrocortisona: pó para solução injetável 100 mg e 500 mg.

#### **Indicações<sup>2,3</sup>**

- Creme de acetato de hidrocortisona
- Transtornos da pele.
- Doenças inflamatórias leves de pele, como eczemas.



- Assaduras.
- Succinato sódico de hidrocortisona para solução injetável
- Insuficiência adrenal - procedimento cirúrgico.
- Alergia.
- Doenças do colágeno.
- Transtornos do sistema endócrino.
- Transtornos do olho.
- Transtornos da via digestiva.
- Doença intestinal inflamatória grave.
- Transtornos hematopoiéticos.
- Transtornos do sistema respiratório.
- Transtornos da pele.
- Exacerbação da esclerose múltipla (agudo).
- Doença inflamatória do sistema músculo-esquelético.
- Doença neoplásica.
- Síndrome nefrótica, idiopática ou devido a lúpus eritematoso.
- Adjuvante no choque séptico, em doentes que inadequadamente respondem a vasopressores e reposição de líquidos.
- Triquinose, com envolvimento neurológico ou miocárdico.
- Tuberculose meníngea.

### **Contraindicações <sup>2</sup>**

- Evitar injeções contendo álcool benzílico em recém-nascidos (em neonatos).
- Evitar vacinas de vírus vivos naqueles recebendo doses imunossupressoras (resposta diminuída de anticorpos no soro).
- Infecção sistêmica (a menos que a terapia específica dada).
- Acne.
- Dermatite perioral.
- Psoríase em placa disseminada.
- Rosácea (em adultos).
- Lesões cutâneas bacterianas, fúngicas ou virais não tratadas.

### **Precauções <sup>2,4</sup>**

- Succinato sódico de hidrocortisona
  - Utilizar com cuidado em casos de:
  - Insuficiência cardíaca congestiva;
  - -Diabetes mellitus (incluindo histórico familiar);
  - Diverticulite;
  - Epilepsia;
  - Glaucoma (incluindo histórico familiar ou susceptibilidade);
  - Histórico de miopatia esteroide;
  - Histórico de tuberculose ou de alterações em raios-X (monitorização frequente necessária);
  - Hipertensão;
  - Hipotireoidismo;
  - Infecções (particularmente não tratadas);
  - Miastenia gravis;
  - Herpes simplex ocular (risco de perfuração da córnea);
  - Osteoporose (em crianças, mulheres pós-menopausa e idosos)
  - Úlcera péptica;
  - Reações psiquiátricas;
  - Anastomoses intestinais recentes;
  - Infarto do miocárdio recente (ruptura relatada);
  - Transtornos afetivos graves (especialmente histórico de psicose induzida por esteroides);
  - Distúrbios tromboembólicos;
  - Colite ulcerativa.
- Categoria de risco na gestação (FDA): C (ver apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).
- Insuficiência hepática (ver apêndice C).
- Insuficiência renal (ver apêndice D).
- Idosos (ver apêndice E).
- Creme de acetato de hidrocortisona
- Evitar uso prolongado (especialmente na face), manter longe dos olhos;
- Dermatoses da infância, incluindo assaduras (deve ser limitado a 5-7 dias) (em crianças);

- Infecções;
- Uso de corticoides tópicos potentes ou muito potentes sob supervisão de um especialista na criança ou na psoríase (pode resultar em recaída rebote, desenvolvimento de psoríase pustulosa generalizada e toxicidade local e sistêmica) (em adultos);
- As precauções aplicáveis aos corticoides sistêmicos podem também se aplicar se a absorção ocorrer após usos tópicos e locais.

### **Esquemas de administração**<sup>3,4</sup>

#### **Crianças**

- Creme de acetato de hidrocortisona
- *Doenças inflamatórias leves de pele, como eczemas; assaduras:* Aplicar, por via dermatológica, fina película do creme nas áreas afetadas, 2 vezes ao dia, por até 7 dias.
- *Transtornos da pele:* Aplicar, por via dermatológica, fina película do creme na área afetada, 2 a 4 vezes por dia, dependendo da severidade.
- Succinato sódico de hidrocortisona para solução injetável
- 0,16 a 1 mg/kg ou 6 a 30 mg/m<sup>2</sup>, via intravenosa, 1 ou 2 vezes ao dia. Basear a dose na gravidade da doença e na resposta do paciente em vez de estrita adesão à dose indicada por idade, peso corporal ou área de superfície corporal.

#### **Adultos**

- Creme de acetato de hidrocortisona
- *Transtornos da pele.:* Aplicar, por via dermatológica, fina película do creme na área afetada, 2 a 4 vezes ao dia, dependendo da gravidade.
- Succinato sódico de hidrocortisona para solução injetável
- *Insuficiência adrenal (procedimento cirúrgico); Alergia; Doenças do colágeno; Transtorno do sistema endócrino; Transtornos do olho; Transtorno da via digestiva; Transtornos hematopoiéticos; Transtornos do sistema respiratório;*

*Transtornos da pele; Exacerbação da esclerose múltipla (agudo); Doença inflamatória do sistema músculo-esquelético; Doença neoplásica; Síndrome nefrótica, idiopática ou devido a lúpus eritematoso; Triquinose, com envolvimento neurológico ou miocárdico; Tuberculose meníngea : 100 a 500 mg, por via intramuscular ou intravenosa lenta, a cada 2 a 6 horas, dependendo da gravidade da doença e da resposta do paciente.*

- Adjuvante em choque séptico, em pacientes que respondem inadequadamente a vasopressores e reposição de líquidos: 200 mg por dia, como infusão intravenosa contínua. Reduzir a dose quando vasopressores não forem mais necessários.

### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes**<sup>3</sup>

- Concentração máxima 100 mg: IM 109,9 microgramas/dL. Tempo para concentração máxima: IM 65,8 minutos.
- Área sob a curva 100 mg: IM: 17,997.3 microgramas/dL/ min.
- Ligação à proteínas plasmáticas: 90%.
- Metabolizado pelo fígado (metabólitos inativos de glicuronídeo e sulfato).
- Eliminado pelo rim (menos de 1% de hidrocortisona inalterada; os metabólitos inativos excretados pelos rins).
- Depuração: 18 L/h.
- Meia vida de eliminação: 1 a 2 horas.

### **Efeitos adversos**<sup>3</sup>

- Disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, insuficiência adrenal, síndrome de Cushing, transtorno hidroeletrólítico, hiperglicemia.
- Úlcera péptica, perfuração do intestino.
- Sarcoma de Kaposi, osteoporose, ruptura do tendão.

- Acidente vascular cerebral, infarto da medula espinhal, lesão do nervo, paraplegia, elevação da pressão intracraniana, apreensão, tetraplegia.
- Catarata, cegueira cortical, glaucoma.
- Tuberculose pulmonar.
- Condição atrófica da pele, cicatrização de feridas prejudicada, úlcera de pele.
- Transtorno do metabolismo de proteínas.
- Fratura do osso, fraqueza muscular, osteoporose.
- Dor de cabeça.

### Interações medicamentosas <sup>3</sup>

- *Associações contraindicadas*
  - A vacina rotavírus é contraindicada devido ao aumento do risco de infecção pela vacina viva. A administração da vacina contra o rotavírus para os indivíduos imunodeprimidos pelos corticoides sistêmicos é contra-indicada. No entanto, o julgamento clínico do risco-benefício deve prevalecer.
- *Interações de moderadas e graves*
  - Alcaçuz ou regaliz (*Glycyrrhiza glabra* L.): o uso concomitante pode resultar em maior risco de efeitos adversos de corticoides. Recomenda-se precaução se o alcaçuz é usado concomitantemente com um corticoide. Pode ser necessária uma menor dose de corticoide para evitar efeitos adversos.
  - Alcurônio: o uso concomitante pode resultar em diminuição da eficácia do alcurônio; fraqueza muscular prolongada e miopatia. Se for necessária uma terapia concomitante, monitorar a eficácia do alcurônio e ajustar a dose conforme necessário, especialmente em pacientes que recebem doses altas de corticoides.
  - Atracúrio: o uso concomitante pode resultar em diminuição da eficácia do atracúrio; fraqueza muscular prolongada e miopatia. Se for

necessária uma terapia concomitante, monitorar a eficácia do atracúrio e ajustar a dose conforme necessário, especialmente em pacientes que recebem doses elevadas de corticoides.

- Galamina: o uso concomitante pode resultar em diminuição da eficácia da galamina; fraqueza muscular prolongada e miopatia. Se for necessária uma terapia concomitante, monitorar a eficácia da galamina e ajustar a dose conforme necessário, especialmente em pacientes que recebem doses elevadas de corticoides.
- Metocurina: o uso concomitante pode resultar em diminuição da eficácia da metocurina; fraqueza muscular prolongada e miopatia. Se for necessária uma terapia simultânea, monitorar a eficácia da metocurina e ajustar a dose conforme necessário, especialmente em pacientes que recebem doses elevadas de corticoides.
- Primidona: o uso concomitante pode resultar em diminuição da eficácia da hidrocortisona. Monitorar a eficácia terapêutica do agente corticoide, especialmente em indivíduos que são dependentes de esteróides, como asmáticos. Pode ser necessário um aumento na dose de esteroides com a terapia com primidona concomitante.
- Rifapentina: o uso concomitante pode resultar em uma diminuição da eficácia do corticoide. Monitorar o paciente para diminuir a eficácia e aumentar a dose de corticoide, se necessário. Pode ser necessária uma redução da dose se a rifapentina for descontinuada.

### Orientações aos pacientes <sup>3</sup>

- Aconselhar paciente para evitar vacinas durante a terapia, a menos que aprovado pelo profissional de saúde.
- Instruir paciente para evitar a exposição a varicela ou sarampo. Se ocorrer a exposição, notificar um profissional de saúde.

- Orientar que este medicamento pode causar a cicatrização prejudicada ferida, atrofia da pele, úlceras cutâneas, ou dor de cabeça.
- Orientar que este medicamento pode causar hiperglicemia. Aconselhar os pacientes com diabetes a relatarem dificuldades no controle da glicemia.
- Instruir os pacientes em tratamento prolongado para relatar visão turva ou sinais/sintomas de catarata, infecção ou de supressão do eixo hipotalâmico-pituitária (fadiga, depressão, ansiedade, hiperglicemia, fraqueza muscular, sintomas de imunossupressão).

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: Observações no uso sistêmico. Quando a administração é prolongada ou repetida durante a gravidez, os corticoides sistêmicos aumentam o risco de restrição do crescimento intrauterino.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Observações no uso sistêmico. Os glicocorticoides são distribuídos no leite materno e podem suprimir o crescimento, interferir com a produção de glicocorticoides endógenos, ou causar outros efeitos adversos nos lactentes. Monitorar função suprarrenal do lactente com doses mais altas.

#### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Os pacientes com cirrose mostram uma resposta exagerada aos glicocorticóides.

#### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: Usar apresentação sistêmica com cautela.

#### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Observações no uso sistêmico. Com tratamento prolongado há perda de massa muscular, dor muscular ou fraqueza, cicatrização retardada, e atrofia da matriz protéica do osso resultando em osteoporose, fraturas por compressão vertebral, necrose asséptica femoral ou cabeças do úmero ou fraturas patológicas de ossos longos podem ocorrer. Pode ser especialmente grave em pacientes geriátricos ou debilitados. Antes de iniciar a terapia de glicocorticoides em mulheres na pós-menopausa, considerar que essas mulheres são particularmente propensas a osteoporose.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 66. HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO

### Apresentações <sup>1</sup>

- Comprimido 300 mg.
- Suspensão oral 60 mg/mL (6%)

### Indicações <sup>2</sup>

- Antiácido.

### Contraindicações <sup>2</sup>

- Hipofosfatemia.
- Recém-nascidos e crianças menores de 1 ano de idade.
- Hipersensibilidade ao hidróxido de alumínio ou outro componente da formulação.

### Precauções <sup>3, 4, 5, 6</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Hipofosfatemia. Monitorar as concentrações de fosfato sérico a cada um ou dois meses em pacientes que realizam hemodiálise de manutenção e recebem hidróxido de alumínio em doses crônicas.
  - Tratamento associado de antiácidos e anti-inflamatório não-esteroidal (AINE).
  - Constipação, obstrução ou diminuição da mobilidade intestinal causada por distúrbios gastrointestinais, desidratação e retenção de fluidos.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): A (ver apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).
- Insuficiência hepática (ver apêndice C).
- Insuficiência renal (ver apêndice D).
- Idosos (ver apêndice E).

### Esquemas de administração <sup>2, 4, 7, 8</sup>

#### Adultos

- *Antiácido*: Até 1 g, por via oral, entre as refeições e na hora de dormir.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>7</sup>

- A disponibilidade é prolongada na presença de alimento e/ou fatores que diminuem o esvaziamento gástrico.
- Excreção renal.

### Efeitos adversos <sup>2, 3, 4, 5</sup>

- Encefalopatia, demência.
- Hipofosfatemia, hiperalbuminemia.
- Obstrução gastrointestinal, constipação.
- Osteomalácia.

### Interações medicamentosas <sup>3</sup>

- *Interações de moderadas a graves*
  - Quinolonas têm sua efetividade reduzida. Levofloxacino, lomefloxacino, norfloxacino e gemifloxacino devem ser administrados 2 horas antes ou 4 horas após a administração do hidróxido de alumínio. Ciprofloxacino, moxifloxacino e pefloxacino devem ser administrados 4 horas antes ou 8 horas após o hidróxido de alumínio. Avaliar a possibilidade de mudar o antibiótico ou administrar um antagonista de H<sub>2</sub> em substituição ao hidróxido de alumínio. Monitorar a eficácia da quinolona.
  - Antirretrovirais inibidores de integrase e de protease (amprenavir, dolutegravir, elvitegravir, raltegravir e tipranavir) tem sua exposição, absorção e eficácia reduzida. Administrar o antirretroviral 2 horas antes ou até 6 horas após a administração do hidróxido de alumínio.
  - Cetoconazol tem sua exposição reduzida, havendo perda do seu efeito terapêutico. A administração do hidróxido de alumínio deve ser feita de 1 a 2 horas após a administração do cetoconazol. Monitorar a atividade antifúngica, podendo ser necessário aumentar a dose do cetoconazol.



- Clofazimina tem sua absorção diminuída. Evitar terapia com os dois medicamentos.
- Digoxina pode ter seus níveis diminuídos. Administrar os dois medicamentos com um intervalo de 2 horas entre eles e monitorar os níveis séricos de digoxina.
- Eltrombopague, micofenolato de mofetila, alopurinol, gabapentina, levotiroxina, tetraciclina, gatifloxacino, propranolol, etambutol, dasatinibe e ticlopidina têm sua eficácia reduzida na presença do antiácido. A administração dos medicamentos deve ser feita em um período de 2 a 4 horas entre eles. Monitorar a eficácia do propranolol e das tetraciclina.
- Fexofenadina pode ter seu efeito reduzido. Não administrar os dois medicamentos em horários muito próximos.
- Erlotinibe pode ter sua absorção reduzida. Administrar os dois medicamentos com muitas horas de intervalo.
- Micofenolato de sódio pode ter sua absorção reduzida. Não administrar os dois medicamentos simultaneamente.
- Poliestirenosulfonato de sódio: uso concomitante pode resultar em aumento do risco de alcalose metabólica. Administrar os medicamentos com o maior intervalo de tempo possível. No caso de a administração oral concomitante não puder ser evitada, monitorar o paciente com relação à alcalose. Alternativamente, administrar poliestirenosulfonato de sódio por via retal.
- Quinina pode ter sua absorção reduzida. Evitar uso concomitante destes dois medicamentos.
- Tacrolimo tem sua exposição aumentada. Monitorar o paciente.
- Zalcitabina tem sua eficácia reduzida. Administrar a dosagem dos medicamentos com o maior intervalo de tempo possível entre eles.
- Orientações aos pacientes <sup>3</sup>
- Orientar a agitar bem a suspensão antes de administrar o medicamento.
- Alertar sobre os efeitos adversos, principalmente constipação.
- Informações adicionais para o processo de orientação do paciente estão disponíveis na versão do FTN para o usuário.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: A
- Comentário: Não se sabe se o fármaco atravessa a placenta. O medicamento tem sido utilizado por um grande número de gestantes e mulheres em idade fértil sem qualquer aumento comprovado na frequência de malformações ou outros efeitos nocivos diretos ou indiretos sobre o feto. Se usados em doses usuais em mulheres grávidas com função renal normal, os riscos de efeitos adversos ao feto são baixos. Sugere-se que o alumínio pode levar a anormalidades funcionais em órgãos fetais potencialmente sensíveis, incluindo o sistema nervoso central e os rins, no entanto, não existem dados clínicos que apoiem os efeitos teratogênicos ou outras toxicidades do desenvolvimento.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Compatível com amamentação. Risco mínimo para o lactente.

#### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Evitar o uso em pacientes com insuficiência hepática, pois pode causar constipação que pode precipitar coma.

#### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: Usar com cautela em pacientes com doença renal. Risco de acúmulo e toxi-

cidade por alumínio. Uso prolongado em pacientes com insuficiência renal está associado à hipoalbuminemia. O acúmulo de alumínio no sistema nervoso central pode causar encefalopatia, enquanto que o acúmulo nos ossos pode resultar ou agravar a osteomalácia. Evitar o uso associado com formulações contendo citrato.

### Apêndice E - Fármacos e idosos

- Comentário: Evitar o uso em idosos com problemas ósseos ou com doença de Alzheimer, pois pode piorar a condição.

### Referências

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 5 Stuart, MC., Kouimtzi, M. Hill S. WHO Model Formulary 2008. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16879e/s16879e.pdf>. 2008.
- 6 World Health Organization. 19th WHO Model List of Essential Medicines [Internet]. [Http://www.who.int/Medicines/Publications/Essentialmedicines/En](http://www.who.int/Medicines/Publications/Essentialmedicines/En). 2015. Available from: [http://www.who.int/medicines/organization/par/edl/expcom13/eml13\\_en.pdf](http://www.who.int/medicines/organization/par/edl/expcom13/eml13_en.pdf)
- 7 Klasco R. K. (Ed). Martindale. The Extra-Pharmacopoeia. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://www.portaldapesquisa.com.br/>. 2016.
- 8 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 225, de 10 de maio de 2010. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hiperfosfatemia na Insuficiência Renal Crônica. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>. 2010.

## 67. HIPROMELOSE

### Apresentações<sup>1</sup>

- Solução oftálmica 3 mg/mL (0,3%) e 5 mg/mL (0,5%).

### Indicação<sup>2</sup>

- Xeroftalmia.

### Contraindicação<sup>2</sup>

- Hipersensibilidade à hipromelose.

### Precauções<sup>2</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:

- Automedicação como lubrificante ocular. Não exceder três dias de uso;
- Tratamento emergencial de aumento na pressão intraocular.
- Evitar contaminação do frasco por contato direto com o gotejador.

### Esquemas de administração<sup>2,3</sup>

#### Crianças e adultos

- *Xeroftalmia*: Instilar uma gota da solução oftálmica no olho afetado, três a quatro vezes ao dia.

### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>2</sup>**

- Não se aplica.
- Efeitos adversos <sup>2</sup>
- Visão borrada temporariamente (2%), irritação ocular.
- Interações medicamentosas
- Não foram encontradas interações medicamentosas que atendessem aos critérios pré-estabelecidos para este formulário.
- Orientações aos pacientes <sup>2</sup>
- Orientar para a devida higiene das mãos antes e após o uso.
- Orientar para remover lentes de contato antes do uso e aguardar pelo menos 15 minutos para recolocá-las.
- Orientar para não administrar simultaneamente a outros colírios. Respeitar um intervalo mínimo de 5 minutos para colocar outro medicamento nos olhos.

- Ensinar a técnica correta de instilação.
- Informações adicionais para o processo de orientação do paciente estão disponíveis na versão do FTN para o usuário.

### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 3 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.

## **68. IBUPROFENO**

### **Apresentações <sup>1</sup>**

- Comprimidos 200 mg, 300 mg e 600 mg
- Suspensão oral 50 mg/mL.

### **Indicações por diretrizes no Ministério da Saúde <sup>2, 3, 4, 5, 6, 7</sup>**

- Artrite psoriásica.
- Artrite reativa – Doença de Reiter.
- Artrite reumatóide.
- Dor leve a moderada.
- Espondilite ancilósante.
- Espondilose.
- Febre.

### **Outras indicações <sup>8, 9</sup>**

- Dismenorreia primária.
- Doenças Inflamatórias musculoesqueléticas.

### **Contraindicações <sup>8, 9</sup>**

- Hemorragia gastrointestinal.
- Úlcera gastrointestinal.
- Insuficiência cardíaca severa.
- Asma.
- Urticária ou outro tipo de hipersensibilidade após a administração de ácido acetilsalicílico ou outro anti-inflamatório não esteróide.
- No contexto da cirurgia de revascularização do miocárdio (bypass).
- Hipersensibilidade ao ibuprofeno ou outro componente do produto.

### **Precauções <sup>8, 9</sup>**

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Cardiopatias;
  - Doença de Crohn;

- Uso por um longo período de tempo.
  - Categoria de risco na gravidez (FDA) (ver apêndice A).
  - Amamentação (ver apêndice B).
  - Insuficiência hepática (ver apêndice C).
  - Insuficiência renal (ver apêndice D).
  - Idosos (ver apêndice E).
- automedicação como lubrificante ocular. Não exceder três dias de uso;
- Tratamento emergencial de aumento na pressão intraocular.
    - Evitar contaminação do frasco por contato direto com o gotejador.

### Esquemas de administração <sup>2, 3, 4, 5, 6, 7, 8</sup>

#### Crianças

- *Artrite reumatóide*
- Mais de 6 meses: 15 a 30 mg/kg/dia, por via oral, dividido de 8 em 8 horas e utilizando a menor dose pelo menor tempo possível.
- *Dor leve a moderada, febre, doenças inflamatórias musculoesqueléticas*
- De 3 a 5 meses: 50 mg, por via oral, a cada 6 ou 8 horas; dose máxima de 30 mg/kg/dia.
- De 6 meses a 1 ano: 50 mg, por via oral, a cada 6 ou 8 horas; dose máxima de 30 mg/kg/dia.
- De 1 a 3 anos: 100 mg, por via oral, a cada 6 ou 8 horas; dose máxima de 30 mg/kg/dia.
- De 4 a 6 anos: 150 mg, por via oral, a cada 6 ou 8 horas; dose máxima de 30 mg/kg/dia.
- De 7 a 9 anos: 200 mg, por via oral, a cada 6 ou 8 horas; dose máxima de 30 mg/kg/dia.
- De 10 a 11 anos: 300 mg, por via oral, a cada 6 ou 8 horas; dose máxima de 30 mg/kg/dia.
- De 12 a 17 anos: 300 a 400 mg, por via oral, a cada 6 ou 8 horas. Caso necessário, aumentar a dose até 600 mg, a cada 6 horas.

#### Adultos

- *Artrite psoriásica; espondilite ancilosante; artrite reumatóide*: 600 a 2700 mg/dia, por via oral, divididos em 3 administrações (de 8 em 8 horas).

- *Artrite reativa – Doença de Reiter*: 600 mg, por via oral, de 3 a 4 vezes ao dia.
- *Dismenorreia primária*: 400 mg, por via oral, de 4 em 4 horas.
- *Dor leve a moderada, febre, doenças inflamatórias musculoesqueléticas*: Dose inicial de 200 a 400 mg, por via oral, a cada 6 ou 8 horas, aumentando para até 600 mg a cada 6 horas, caso necessário. Dose máxima de 2.400 mg/dia.
- *Espondilose*: 600 mg, por via oral, até 3 vezes ao dia.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>9</sup>

- Pico de concentração: 1 a 2 horas em adultos, por via oral, sendo que a absorção oral pode ser retardada com a ingestão de alimentos.
- Volume aparente de distribuição: 0,11 a 0,18 L/Kg em adultos, 311,2 mL/Kg em crianças de 6 meses a 2 anos de idade e de 227,2 mL/Kg em crianças de 2 a 6 anos de idade e de 226,8 mL/Kg em crianças de 6 a 16 anos de idade.
- Ligação às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina, é de 99%.
- Extensivamente metabolizado no fígado.
- Eliminação pelo rim: 45 a 79% é excretado como metabólitos e 1% na forma inalterada. O clearance é de 1172,5 mL/h em crianças de 6 meses a 2 anos de idade, 1967,3 mL/h em crianças de 2 a 6 anos de idade e de 4878,5 mL/h em crianças de 6 a 16 anos de idade.
- Meia vida de eliminação em adultos: 1,8 a 2,44 horas; em crianças é de 1,5 - 1,8 horas.

### Efeitos adversos <sup>9</sup>

- Retenção de fluido corporal (1% a 3%); parada cardíaca; risco de eventos cardiovasculares; insuficiência cardíaca congestiva (menos de 1%); infarto do miocárdio; observações de

- tendência trombótica; vasculite; ruptura do septo ventricular aguda.
- Alopecia; erupção bolhosa (menos de 1%); dermatite herpetiforme; eritema multiforme (menos de 1%); eritroderma; dor no local da injeção (2%); erupção maculopapular; erupção morbiliforme; fotossensibilidade; fototoxicidade; prurido (1% a 3%), erupção cutânea (1% a 3%); Stevens-Johnson (menos de 1%); necrólise epidérmica tóxica; urticária (menos de 1%).
  - Insuficiência adrenal; hipercalemia; hipoglicemia; hipocalemia, hiponatremia.
  - Estenose pilórica adquirida; colite, desordem do intestino, perturbação gastrointestinal (menos de 1%), úlcera gastrointestinal; azia (3% a 9%); transtorno inflamatório do trato digestivo; melena (menos de 1%), náusea (3% a 9%); pancreatite (menos de 1%); processo ulcerativo, crônico.
  - Agranulocitose (menos de 1%); anemia aplásica (menos de 1%); transtorno de coagulação do sangue; anemia hemolítica (menos de 1%), neutropenia (menos de 1%); pancitopenia; anomalia Pelger-Huet; trombocitopenia (menos de 1%); trombocitose (3% a 10%); purpura trombocitopénica trombótica; hemorragia ferida (1% a 3%), angioderma.
  - Hepatite fulminante; necrose hepática; hepatite (menos de 1%); hepatotoxicidade; lesão do fígado; icterícia (menos de 1%), insuficiência hepática; testes de função hepática anormais (menos de 1%); síndrome do ducto biliar desaparecido.
  - Reação anafilactóide (menos de 1%); reação de hipersensibilidade (menos de 1%); lúpus eritematoso sistêmico; hiperpirexia; síndrome de Reye.
  - Meningite asséptica (menos de 1%); acidente vascular cerebral; tontura (3% a 9%); sinal extrapiramidal; dor de cabeça (1% a 3%); cognição prejudicada.

- Ambliopia (menos de 1%); diplopia; iridoclitite; perturbação visual.
- Perda de audição (menos de 1%); zumbido (1% a 3%).
- Depressão (menos de 1%).
- Insuficiência renal aguda (menos de 1%); azotemia (menos de 1%), insuficiência renal aguda; hematúria (menos de 1%); lesão do rim; nefrite intersticial; síndrome nefrótica, necrose papilar (menos de 1%); poliúria (menos de 1%); acidose tubular renal.
- Asma; hipertensão arterial pulmonar (6,9%, neonatos).

### Interações medicamentosas <sup>9</sup>

- *Interações de moderadas a graves:*
  - Ciclosporina: o uso concomitante pode resultar em maior risco de nefrotoxicidade causada pela ciclosporina. Coadministrar AINE e ciclosporina com cuidado, realizando monitoramento da função renal (incluindo creatinina sérica). Em pacientes com artrite reumatoide, monitoramento da creatinina sérica e pressão sanguínea é recomendada após iniciação ou aumento de dose de um AINE. Caso a coadministração seja necessária, usar doses baixas de um AINE como o diclofenaco.
  - ISRS (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, vortioxetina): o uso concomitante pode resultar em aumento do risco de sangramento gastrointestinal e hemorragia intracraniana. Monitorar paciente por sinais de sangramento aumentado.
  - ISRSN (venlafaxina, nefazodona, sibutramina, reboxetina, milnaciprana, duloxetine, desvenlafaxina): o uso concomitante pode resultar em aumento do risco de sangramentos. Monitorar paciente por sinais de sangramento aumentado.
  - Heparinas de baixo peso molecular (enoxapa-



- rina, dalteparina, paranaparina, danaparoide, nadroparina, reviparina, tinzaparina, ardeparina, certoparina): o uso concomitante de AINE e heparinas de baixo peso molecular pode resultar em aumento do risco de sangramentos. Monitorar paciente por sinais de sangramento aumentado com extremo cuidado.
- Metotrexato (sistêmico): o uso concomitante pode ocasionar em aumento do risco de toxicidade do metotrexato, como: leucopenia, trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidade, ulceração de mucosas. É recomendado não administrar AINE dentro de 10 dias após o uso de alta dose de metotrexato. Caso a administração concomitante seja necessária, monitorar atentamente por sinais de toxicidade, especialmente mielossupressão e toxicidade gastrointestinal. O uso de AINE e baixas doses de metotrexato foi bem tolerado em diversos pacientes, contudo a atenção ainda é recomendada.
  - *Ginkgo biloba*: o uso concomitante pode resultar em aumento do risco de sangramentos. Monitorar paciente por sinais de sangramento aumentado.
  - Tacrolimo: o uso concomitante pode resultar em falência renal aguda. A administração concomitante deve ser evitada, especialmente em pacientes com disfunção hepática. Se utilizados juntos, deve-se monitorar creatinina sérica e volume urinário.
  - Ácido acetilsalicílico (sistêmico): o uso concomitante pode resultar em aumento do risco de sangramentos. Se o uso combinado de ácido acetilsalicílico e um AINE é necessário, é recomendada a escolha de um AINE com menos potencial de interação, como o diclofenaco. Se ácido acetilsalicílico diária é utilizado para cardioproteção em paciente que faz uso de ibuprofeno ocasionalmente: administrar o ácido acetilsalicílico de liberação imediata pelo menos 30 minutos antes ou ao menos 8 horas após o ibuprofeno; administrar o ácido acetilsalicílico de liberação prolongada pelo menos de 2 a 4 horas antes ou ao menos 8 horas após o ibuprofeno.
  - Inibidores da ECA e bloqueadores do receptor de angiotensina II: o uso concomitante pode resultar em disfunção renal ou decréscimo na eficácia anti-hipertensiva. Monitorar eficácia anti-hipertensiva e função renal periodicamente. Especialmente em pacientes idosos, hipovolêmicos ou com disfunção renal preexistente.
  - Betabloqueadores: o uso concomitante pode resultar em decréscimo na eficácia anti-hipertensiva. Monitorar pressão sanguínea.
  - Diuréticos poupadores de potássio: o uso concomitante pode resultar em decréscimo no efeito diurético, hipercalemia e possível nefrotoxicidade. Monitorar pressão sanguínea, mudança de peso, volume urinário, concentração de potássio e creatinina e diminuição do efeito diurético.
  - Amicacina: o uso concomitante pode resultar em aumento da meia-vida e diminuição do *clearance* da amicacina. Aumento do intervalo das doses de amicacina.
  - Diuréticos tiazídicos: o uso concomitante pode resultar em decréscimo no efeito diurético e hipertensivo e aumento do risco de nefrotoxicidade. Monitorar pressão sanguínea, efeito diurético, mudança de peso e sinais de falência renal.
  - Diuréticos de alça: o uso concomitante pode resultar em decréscimo no efeito diurético e hipertensivo. Monitorar pressão sanguínea, efeito diurético, mudança de peso e sinais de falência renal.
- Aspectos farmacêuticos <sup>9</sup>**
- Armazenar em temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C. Evitar congelamento.

- Agitar a suspensão oral antes do uso.
- Armazenar o comprimido à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, em embalagens bem fechadas e protegidas da luz.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: Atravessa a placenta. Risco fetal não pode ser descartado. Evitar o uso durante o terceiro semestre de gravidez, devido ao risco de fechamento prematuro dos ductos arteriais do feto e possibilidade de hipertensão pulmonar persistente em recém nascido, além de retardar o início e aumentar a duração do trabalho de parto. Usar na gravidez somente se os benefícios potenciais para a mãe justificarem os riscos para o feto.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Distribuído em baixas concentrações no leite materno. Risco ao lactente não pode ser descartado, evitar o uso. Se necessário utilizar durante a amamentação, ter cautela.

#### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Usar com cautela em pacientes com insuficiência hepática. Há aumento no risco de sangramento gastrointestinal e retenção de fluido. Evitar o uso em doença hepática grave.

#### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Evitar o uso em pacientes com doença renal grave. Se necessário, usar com cautela a menor dose recomendada, pelo menor período de tempo possível. Monitorar função renal, pois pode ocorrer retenção de sódio e água e comprometimento renal.

#### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Evitar o uso crônico em idosos devido ao aumento no risco de sangramento gastrointestinal, potencialmente fatais. Evitar o uso em idosos com insuficiência cardíaca, pois pode ocorrer retenção de líquidos e exacerbação da insuficiência cardíaca e em idosos com insuficiência renal crônica em estágio 4 ou 5, pois pode aumentar o risco de lesão renal.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria conjunta SAS/MS no 15, de 11 de dezembro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatóide. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT\\_AR\\_2017\\_republicacao.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_AR_2017_republicacao.pdf). 2017.
- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 1.083, de 02 de outubro de 2012. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas>. 2012.
- 4 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria conjunta SAS/SCTIE/MS no 6, de 17 de julho de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Artrite Psoriática. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Protocolo\\_Uso/Portaria\\_CJ\\_06-017\\_PCDT\\_Artrite\\_Psor%C3%ADaca.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Protocolo_Uso/Portaria_CJ_06-017_PCDT_Artrite_Psor%C3%ADaca.pdf). 2017.

- 5 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria conjunta SAS/SCTIE/MS no 7, de 17 de julho de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Espondilite Ancilosante. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Protocolo\\_Uso/Portaria\\_CJ\\_07-2017\\_PCDT\\_Espondilite\\_Ancilosante.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Protocolo_Uso/Portaria_CJ_07-2017_PCDT_Espondilite_Ancilosante.pdf).2017.
- 6 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 1.105, de 12 de novembro de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reativa. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes.2015>.
- 7 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 1.309, de 12 de novembro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico da Espondilose. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes.2013>
- 8 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 9 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 69. IPRATRÓPIO, BROMETO

### Apresentações<sup>1</sup>

- Solução para inalação 0,25 mg/mL.
- Solução para inalação oral 20 microgramas/dose.

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde<sup>2,3</sup>

- Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).
- Exacerbação grave da asma.

### Contraindicações<sup>4</sup>

- Hipersensibilidade a ipratrópio, a atropina e a seus derivados ou a qualquer componente da formulação.

### Precauções<sup>5</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Glaucoma de ângulo fechado;
  - Hipertrofia prostática ou obstrução do colo vesical;
  - Ocorrência de reações de hipersensibilidade imediata;
  - Retenção urinária;
  - Fibrose cística.

- Crianças: Segurança e eficácia não estabelecidas em crianças menores de 6 anos de idade.
- Categoria de risco na gravidez: B (ver apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).

### Esquemas de administração<sup>2,3</sup>

#### Crianças

- Doença pulmonar obstrutiva crônica: 2 a 4 jatos (40 a 80 microgramas de solução aerossol), por via inalatória, 3 a 4 vezes ao dia. 0,25 a 0,5 mg (20 a 40 gotas de solução inalatória), por via inalatória (nebulização), de 4 a 6 vezes ao dia.
- Exacerbação grave da asma: 6 a 12 microgramas/kg, por via inalatória, de 6 em 6 horas.

#### Adultos

- Doença pulmonar obstrutiva crônica: 2 a 4 jatos (40 a 80 microgramas de solução aerossol), por via inalatória, 3 a 4 vezes ao dia. 0,25 a 0,5 mg (20 a 40 gotas de solução inalatória), por via inalatória (nebulização), de 4 a 6 vezes ao dia.
- Exacerbação grave da asma: 0,25 a 0,5 mg (20

a 40 gotas de solução inalatória), por via inalatória, de 4 a 6 vezes ao dia.

### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>4</sup>**

- Biodisponibilidade: 6,9%, por via inalatória.
- Pico de concentração: entre 1 a 2 horas.
- Resposta terapêutica: início entre 3 e 30 minutos.
- Duração da ação: cerca de 4 horas.
- Ligação às proteínas plasmáticas: 0% a 9%.
- Parcialmente metabolizado no fígado por hidrólise do éster.
- Eliminado pelas fezes (48%) e pelos rins (2,8%).
- Meia-vida de eliminação: 2 a 3,8 horas.

### **Efeitos adversos <sup>4</sup>**

- Bronquite (10% a 23%), exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica (8% a 23%), sinusite (1% a 14%), infecção do trato respiratório superior (9,8% a 13,2%), dispneia (4% a 9,6%), epistaxe (6% a 9%), faringite (5% a 8,1%), ressecamento da mucosa nasal (4,6% a 5,1%), congestão nasal (1,1%), irritação nasal, broncoespasmo, edema em tecidos moles, depressão respiratória, irritação na garganta.
- Infecção do trato urinário (2% a 10%), retenção urinária (menor que 3%).
- Cefaleia (4,1% a 9%), acidente vascular cerebral.
- Dor lombar (2% a 7%).
- Indigestão (1% a 5%), disgeusia (até 3,7%), constipação (0,9%), irritação gastrointestinal, estomatite, xerostomia (até 4,1%).
- Palpitações e taquicardia (menor que 3%), fibrilação atrial, hipotensão, infarto do miocárdio.
- Dor no olho (menor que 3%), visão turva (menor que 2%), hiperemia conjuntiva, glaucoma, midríase.
- Anafilaxia, reação de hipersensibilidade.

### **Interações medicamentosas <sup>4</sup>**

- Não foram encontradas interações medicamentosas que atendessem aos critérios pré-estabelecidos para este formulário.

### **Orientações aos pacientes <sup>4,5</sup>**

- Orientar o paciente a evitar atividades que exijam alerta mental ou coordenação (tais como dirigir ou operar máquinas) devido à possibilidade de o fármaco causar tonturas, midríase e visão turva.
- Alertar para evitar o contato do medicamento com os olhos.
- Esclarecer ao paciente que a solução inalatória não é indicada para crises agudas de asma.
- Alertar sobre a possibilidade de a solução inalatória causar dores de cabeça, boca seca, infecções do trato respiratório (incluindo bronquite), irritação nasal, sinusite, náuseas ou dor de garganta.
- Instruir o paciente para relatar sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade (anafilaxia, erupção cutânea, angioedema, urticária), dor ocular, visão turva, mucosa nasal excessivamente seca ou sangramentos nasais.
- Orientar o paciente quanto à utilização correta de aerossol e espaçadores.
- Reforçar a importância da mulher em idade fértil informar o profissional médico se está grávida ou pretende engravidar ou amamentar.

### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: B
- Comentário: Os broncodilatadores são considerados relativamente seguros para uso durante a gravidez. A falta de oxigenação ocasionada pela asma descontrolada representa um perigo maior para o feto do que qualquer dano potencial associado aos medicamentos utilizados para tratar a doença.

**Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Usar com cautela durante a amamentação, pois não há evidências se o brometo de ipratrópio é distribuído no leite materno. Risco ao lactente não pode ser descartado.

**Referências**

- 1 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico da Anvisa. Informação do produto. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp). 2017.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 609, de 06 de junho de 2013 (Retificada em 14 de junho de 2013 e 10 de junho de 2014). Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/junho/13/Portaria-609-de-2013.pdf>. 2013.
- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 1.317 de 25 de novembro de 2013 (Alterada pela Portaria SAS/MS no 603 de 21 de julho de 2014). Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/22/PT-SAS-N---1317-alterado-pela-603-de-21-de-julho-de-2014.pdf>. 2013.
- 4 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 5 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

**70. ISSORBIDA, DINITRADO E MONONITRATO****Apresentações**

- Dinitrato de isossorbida: comprimido sublingual 5 mg
- Mononitrato de isossorbida: comprimidos 20 mg e 40 mg.

**Indicação** <sup>4,5</sup>

- Tratamento de manutenção em angina estável.

**Contraindicações** <sup>1,2,3,5</sup>

- Hipersensibilidade a isossorbida ou a nitratos orgânicos.
- Uso concomitante de sildenafil e análogos.
- Glaucoma de ângulo fechado.
- Anemia grave.
- Trauma craniano e hemorragia cerebral.

**Precauções** <sup>1,2,3, 5</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Hipotensão, hipovolemia, aumento da pressão intraocular e intracraniana, hi-

permotilidade gástrica, enfarte agudo do miocárdio, cardiomiopatia hipertrófica, insuficiência cardíaca congestiva, hipertireoidismo.

- Uso de álcool ou bloqueador de canal de cálcio.
- Uso de elevadas doses (pode surgir dor anginosa).
- Lactação.
- Desenvolve-se tolerância ao fármaco e tolerância cruzada com outros nitratos. Manter intervalo de pelo menos 12 horas sem uso do fármaco para evitar tolerância.
- Os principais efeitos adversos são dependentes de dose.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

**Esquemas de administração** <sup>1,2,3</sup>**Adultos**

- Dose 20 mg, por via oral, a cada 8 ou 12 horas. Dose 40 mg, por via oral, a cada 12 horas Dose máxima: 120 mg/dia (aumento de



dose não aumenta efeito proporcionalmente e pode levar a tolerância).

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>2,3</sup>

- Biodisponibilidade: 93% a 100%.
- Início da ação: 45 a 60 minutos.
- Pico de concentração plasmática: 30 a 60 minutos.
- Duração de efeito: 6 horas.
- Metabolismo hepático (98%), metabólitos inativos.
- Excreção: renal (78%) e fecal.
- Meia-vida: 6 horas.
- Efeitos adversos <sup>3</sup>
- Cefaleia (19% a 38%), tontura (3% a 5%).
- Náusea e vômito (2% a 4%).

### Interações de medicamentos <sup>2</sup>

- *Associações contraindicadas*
- Sildenafil, tadalafila e vardenafila: contraindicado o uso concomitante com nitratos, pela potencialização do efeito hipotensor.

### Orientação ao paciente <sup>2</sup>

- Orientar para ingerir o comprimido com 250 mL de água.
- Em caso de esquecimento de uma dose, usar assim que lembrar. Se o horário da próxima dose for a menos de 2 horas, omitir a dose anterior, esperar e usar no horário. Nunca usar duas doses juntas.
- Este medicamento pode causar cefaleia; nes-

te caso recomendar o uso de um analgésico e não interromper o tratamento. Com a continuidade do tratamento a dor tende a desaparecer.

- Evitar ingestão de bebida alcoólica.

### Aspectos farmacêuticos <sup>2,3</sup>

- Manter à temperatura de 15 a 30 °C, proteger da luz e umidade.
- Verificar orientação do produtor quanto a soluções compatíveis para diluição.

### Referências

- 1 BNF 57 – British National Formulary. London: British Medical Association and The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2009. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc>.
- 2 KLASCO R. K. (Ed): DRUGDEX® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <http://www.portaldapesquisa.com.br/>.
- 3 KLASCO R. K. (Ed): Martindale. The Extra-Pharmacopoeia. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <http://www.portaldapesquisa.com.br/>
- 4 TATRO, D. S. (Ed.). Drug Interaction Facts 2009: the authority on drug interactions. St. Louis: Facts & Comparisons, 2009.
- 5 LACY, C. F.; ARMSTRONG, L. L.; GOLDMAN, M. P. et al. (Ed.). Drug information handbook. 18. ed. Hudson: Lexi-Comp & APhA, 2009-2010.

## 71. ITRACONAZOL

### Apresentações <sup>1</sup>

- Cápsula 100 mg.
- Solução oral 10 mg/mL.

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde <sup>2, 3, 4</sup>

- Candidíase vulvovaginal.

- Coccidioomicose.
- Criptococose pulmonar.
- Histoplasmose.
- Meningite criptocócica.
- Paracoccidioomicose.

#### **Outras indicações** <sup>5,6</sup>

- Aspergilose.
- Candidíase esofágica.
- Candidíase orofaríngea.
- Onicomicose causada por dermatófitos.

#### **Contraindicações** <sup>5,6</sup>

- Hipersensibilidade ao itraconazol ou a outro componente da fórmula.
- Paciente com disfunção ventricular, tais como insuficiência cardíaca congestiva ou história desta doença, exceto para situações com risco de vida ou infecções graves.
- Uso concomitante com fármacos biotransformados pelo citocromo CYP3A4, tais como inibidores da HMGCoA redutase (lovastatina, sinvastatina), ergotamina e análogos (di-hidroergotamina, ergometrina, ergotamina e metilergometrina), felodipino, alprazolam, midazolam, triazolam, metadona, tioridazina, pimozida e quinidina (ver interações medicamentosas).

#### **Precauções** <sup>5</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Pacientes com fator de risco para insuficiência cardíaca congestiva, como doença cardíaca valvar e isquêmica, doença pulmonar grave, insuficiência renal e outros transtornos edematosos. Recomenda-se monitoramento, justificando-se a descontinuação do tratamento, se necessário;
  - Pacientes com alto risco de candidíase sistêmica;
  - Pacientes com hipersensibilidade a outros agentes antifúngicos azólicos;

- Ocorrência de perda auditiva transitória ou permanente;
- Pacientes com fibrose cística.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).
- Insuficiência hepática: (ver apêndice C).
- Idosos (ver apêndice E).

#### **Esquemas de administração** <sup>2,3,5,4</sup>

##### **Adultos**

- *Candidíase vulvovaginal*: 200 mg, por via oral, de 12 em 12 horas, durante 1 dia.
- *Nas candidíases recorrentes (quatro ou mais episódios em um ano)*, 400 mg, por via oral, uma vez por mês, durante 6 meses.
- *Coccidioomicose*: Após tratamento com anfotericina B, 300 mg/dia, por via oral, durante 6 a 12 meses.
- *Criptococose pulmonar*: 200 mg/dia, por via oral, durante 6 a 12 meses.
- *Histoplasmose pulmonar aguda grave*: Após 1 a 2 semanas de uso da anfotericina B, iniciar com 200 mg, por via oral, de 8 em 8 horas, durante 3 dias, seguido por manutenção de 200 mg, por via oral, de 12 em 12 horas, durante 12 semanas.
- *Histoplasmose cavitária pulmonar crônica*: 200 mg, por via oral, de 8 em 8 horas, durante 3 dias. Seguido por manutenção de 200 mg a 400 mg por dia, durante 12 a 24 meses.
- *Meningite criptocócica e outras formas de Criptococose do Sistema Nervoso Central*: 200 mg/dia, por via oral, durante 12 a 24 meses.
- *Paracoccidioomicose*: 200 mg/dia, por via oral, em dose única, durante 6 a 9 meses, nas formas leves e 12 a 18 meses, nas formas moderadas.
- *Aspergilose broncopulmonar alérgica, aspergilose invasiva (terapia de resgate e profilaxia em*

*pacientes de alto risco*) : 200 mg, por via oral, de 12 em 12 horas.

- *Na terapia de resgate (em situações de risco de vida)*: 200 mg, por via oral, 3 vezes ao dia durante 3 dias, seguido de 200 mg, via oral, uma vez ao dia, até o máximo de 200 mg, via oral, duas vezes ao dia; continuar por, no mínimo, 3 meses e até evidência de melhora clínica e laboratorial.
- *Candidíase esofágica*: 200 mg (solução oral), por via oral, uma vez ao dia, durante 2 a 3 semanas.
- *Candidíase orofaríngea*: 200 mg/dia, por via oral, durante 1 a 2 semanas.
- *Onicomicose causada por dermatófitos*: Unhas dos pés com ou sem envolvimento das unhas das mãos: 200 mg, por via oral, uma vez ao dia, por 12 semanas.
- *Apenas unhas das mãos*: 200 mg, por via oral, duas vezes ao dia, por 1 semana. Interromper o tratamento por 3 semanas, então repetir 200 mg, por via oral, duas vezes ao dia, por 1 semana.

#### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes** <sup>5</sup>

- Absorção oral: 55%. A presença de alimento aumenta a absorção do medicamento em cápsula, porém diminui quando em solução oral.
- Pico de concentração: entre 2 e 5 horas.
- Ligação às proteínas plasmáticas 99%.
- Volume aparente de distribuição 796 L ou aproximadamente 11 L/kg.
- Extensivamente metabolizado no fígado via isoenzima CYP3A4.
- Metabólito ativo: hidroxí-itraconazol.
- Eliminado pelos rins em aproximadamente 40% na forma inativa e pela bile (55%), ao longo de 7 dias.
- Meia-vida de eliminação: 21 horas (após dose única de 200 mg em cápsula).

#### **Efeitos adversos** <sup>5</sup>

- Náusea (3% a 11%), vômito (5%), dor abdominal e diarreia (1,7% a 4%), constipação (2% a 3%), flatulência (4%), má digestão (3% a 4%), enterocolite pseudomembranosa, pancreatite.
- Cefaleia (2,2% a 10%), tontura (1,2% a 4%), tremor (2%), fadiga (1,5% a 3%), sonolência (1%), confusão mental, neuropatia periférica.
- Rinite (até 9%), sinusite (2% a 7%), infecção do trato respiratório superior (até 8%), tosse (1,2%), dispneia (2%), edema pulmonar.
- Exantema (3% a 9%), prurido (3% a 5%) Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme, eritrodermia esfoliativa, fotossensibilidade.
- Edema (4%), hipertensão (3%), insuficiência cardíaca congestiva, dor no peito.
- Hipertrigliceridemia (3%), hipopotassemia (2%), ginecomastia (1%), hiperglicemia,
- hipomagnesemia, hiponatremia, hipocortisolismo secundário.
- Alteração da função hepática (3%), aumento das enzimas hepáticas (2,9%), colestase, hepatotoxicidade.
- Mialgia (3%), artralgia, rabdomiólise.
- Cistite (3%), doenças infecciosas do trato urinário (1% a 3%), albuminúria (1%).
- Febre (2% a 3%).
- Diminuição da libido e disfunção erétil (1%).
- Euforia (0,5%), delírio.
- Trombocitopenia (0,5%), neutropenia, leucopenia.
- Anafilaxia, reação de hipersensibilidade, doença do soro, angioedema.
- Perda de audição.

#### **Interações medicamentosas** <sup>5</sup>

- *Associações contraindicadas*
- Alprazolam tem o uso concomitante ao itraconazol contraindicado devido ao aumento das concentrações séricas e da potencial to-

xicidade do alprazolam (sedação excessiva e efeitos hipnóticos prolongados).

- Felodipino tem o uso concomitante ao itraconazol contraindicado devido aumento das concentrações séricas do felodipino e da sua potencial cardiotoxicidade (queda da pressão arterial e aumento da frequência cardíaca).
- Metadona e midazolam têm o uso concomitante ao itraconazol contraindicado devido à elevação dos níveis séricos da metadona ou midazolam, aumentando o risco de depressão respiratória e hipotensão.
- Tioridazina, pimozida, quinidina e telitromicina têm o uso concomitante ao Itraconazol contraindicado devido ao aumento do risco de toxicidade cardíaca (prolongamento do intervalo QT e torsade de pointes).
- Lovastatina e sinvastatina têm o uso concomitante ao itraconazol contraindicado devido ao aumento do risco de miopatia ou rabdomiólise por aumentar a concentração plasmática da estatina.
- Ergotamina e análogos têm o uso concomitante ao itraconazol contraindicado devido ao risco aumentado de ergotismo (vasoespasmos conduzindo a isquemia cerebral e/ou isquemia das extremidades).
- *Interações de moderadas a graves:*
  - Acenocumarol, anisindiona, dicumarol, femprocumona: aumento do risco de sangramento. Em pacientes recebendo terapia anticoagulante, o tempo de protrombina ou a razão internacional normalizada (RNI) devem ser cuidadosamente monitorados durante e após o tratamento. Ajuste de dose do anticoagulante pode ser necessário.
  - Atorvastatina: aumento da concentração plasmática da atorvastatina aumentando o risco de miopatias e rabdomiólise. Se o uso concomitante for necessário, não exceder a dose de 20 mg de atorvastatina ao dia. Monitorar o paciente para sinais e sintomas dos efeitos adversos (dor muscular, sensibilidade ou fraqueza). Monitorar as concentrações de creatinquinase e descontinuar o uso se houver aumento deste marcador.
  - Buspirona: o uso concomitante pode causar aumento das concentrações plasmáticas de buspirona aumentando o risco de efeitos adversos (alteração da capacidade psicomotora, sedação). O itraconazol deve ser evitado, porém, se necessário, diminuir a dose de buspirona e monitorar os pacientes quanto aos efeitos adversos.
  - Bussulfano: risco aumentado de toxicidade do bussulfano (mielossupressão, cistite hemorrágica, neurotoxicidade, toxicidade pulmonar). Se necessário, o fluconazol pode ser considerado como alternativa de substituição. Se a administração conjunta for necessária, monitorar o paciente para o aumento dos efeitos adversos.
  - Cabazitaxel: aumento da exposição ao cabazitaxel. Se a coadministração for necessária, considerar a redução de sua dose em 25%.
  - Ciclosporina: aumento da concentração plasmática da ciclosporina e risco aumentado de sua toxicidade (disfunção renal, colestase, parestesia). Monitorar os níveis de ciclosporina e ajustar sua dose caso seja necessário.
  - Claritromicina: aumento da concentração do itraconazol e/ou da claritromicina aumentando o risco de (prolongamento do intervalo QT, Considerar o ajuste de dose e o monitoramento das concentrações plasmáticas).
  - Clozapina: aumento da exposição a clozapina aumentando o risco de efeitos adversos. Se o uso concomitante for necessário, monitorar os pacientes para a ocorrência de reações adversas e considerar a redução da dose da clozapina, se necessário.
  - Didanosina: diminuição da efetividade do itraconazol. Se o uso concomitante for neces-

- sário, administrar o itraconazol, no mínimo, 2 horas antes da didanosina.
- Digoxina: um aumento do risco de toxicidade pela digoxina (náuseas, vômitos, arritmias). Quando o itraconazol e digoxina são administrados concomitantemente, pode ser necessário reduzir a dose de digoxina e seus níveis séricos devem ser monitorados.
  - Donepezila: aumento do risco de prolongamento do intervalo QT e *torsade de pointes*.
  - Efavirenz: diminuição das concentrações plasmáticas de itraconazol e de seu metabólito hidroxilado. Considerar o uso de um antifúngico alternativo.
  - Fluticasona: aumento da concentração plasmática da fluticasona e redução da concentração sérica de cortisol. Se o uso concomitante for necessário, monitorar o paciente para sinais e sintomas de excesso de corticoide, incluindo Síndrome de *Cushing* e supressão da adrenal.
  - Hidroxicloroquina: aumento do risco de prolongamento do intervalo QT. Monitorar o tratamento através de eletrocardiograma.
  - Indinavir: aumento nas concentrações plasmáticas do indinavir e/ou do itraconazol. A dose do indinavir deverá ser reduzida para 600 mg a cada 8 horas quando administrado com itraconazol 200 mg, duas vezes ao dia.
  - Meloxicam: redução na concentração plasmática de meloxicam, diminuindo sua efetividade. Ajuste de dose e aumento no monitoramento podem ser necessários.
  - Micafungina: aumento dos níveis plasmáticos do itraconazol. Monitorar os pacientes para sinais e sintomas da toxicidade do itraconazol (náusea, vômitos e hepatotoxicidade) e reduzir a dose se necessário.
  - Nevirapina: diminuição da biodisponibilidade do itraconazol. Considerar o uso de antirretrovirais inibidores da protease em pacientes que estejam em tratamento com itraconazol.
  - Nifedipino: aumento do risco dos efeitos adversos do nifedipino (hipotensão, bradicardia, lesão renal aguda). Se houver o uso concomitante, pode ser necessário o ajuste de dose do nifedipino e o monitoramento cuidadoso da pressão arterial e da frequência cardíaca.
  - Repaglinida: aumento na concentração plasmática de repaglinida. O uso concomitante não é recomendado, mas se a combinação é considerada clinicamente necessária, a dose de repaglinida deve ser reduzida e as concentrações de glicose no sangue cuidadosamente monitoradas.
  - Risperidona: aumento da concentração sérica da risperidona e de seu metabólito ativo,
  - aumentando o risco do prolongamento do intervalo QT. Caso seja necessário o uso concomitante, monitorar os pacientes para sintomas clínicos da eficácia da risperidona bem como os seus efeitos adversos (hipotensão, sedação, efeitos extrapiramidais, arritmias).
  - Ritonavir: aumento na concentração plasmática de itraconazol. Doses de itraconazol acima de 200 mg/dia não são recomendadas.
  - Rosuvastatina: aumento da concentração plasmática da rosuvastatina aumentando o risco de miopatia e rabdomiólise. Se o uso concomitante for necessário, monitorar os níveis séricos da creatina quinase e o surgimento dos sinais e sintomas dos efeitos adversos (dor muscular, sensibilidade ou fraqueza). Ajuste de dose da rosuvastatina pode ser necessário.
  - Saquinavir: aumento das concentrações plasmáticas do saquinavir e do itraconazol. A dose de itraconazol não deverá exceder 200 mg/dia quando for administrada com ritonavir/saquinavir.
  - Sildenafil: aumento da exposição à sildenafil. O uso concomitante do itraconazol com a sildenafil (hipertensão arterial pulmonar) deve ser evitado; quando o uso é para disfun-



- ção erétil, recomenda-se que a dose inicial de sildenafil não exceda 25 mg.
- Sirolimo: aumento do risco de toxicidade ao sirolimo (anemia, leucopenia, trombocitopenia, hipocalemia, diarreia). Monitorar as concentrações do sirolimo bem como os sinais e sintomas de sua toxicidade.
  - Tolterodina: aumento da exposição a tolterodina. Recomenda-se que a dose de tolterodina seja reduzida para 1 mg, duas vezes ao dia, ou 2 mg, uma vez ao dia.
  - Varfarina: aumento do risco de sangramento. Quando possível, substituir o itraconazol por outro antifúngico com menor risco de sangramento. Em pacientes recebendo terapia anticoagulante, o tempo de protrombina ou a razão internacional normalizada (RNI) devem ser frequentemente monitorados, especialmente na fase inicial e no término do tratamento. Ajuste de dose na varfarina pode ser feito quando o tratamento com itraconazol é iniciado.
  - Vincristina aumento da concentração plasmática da vincristina e risco aumentado de neurotoxicidade e de íleo paralítico. Em caso de uso concomitante, pode ser necessário o ajuste de dose da vincristina, acompanhando os pacientes para sinais e sintomas de neurotoxicidade e íleo paralítico.
- Orientar para a ingestão da cápsula com alimento.
  - Orientar para a ingestão da solução oral com estômago vazio, para facilitar a absorção. Não ingerir solução oral com alimento. A depender da situação clínica, recomenda-se realizar bochechos com a solução por alguns segundos antes de engolir.
  - Instruir os pacientes a descontinuar o tratamento e contatar imediatamente seu médico(a) se sinais e sintomas de disfunção hepática ocorrer (fadiga não usual, urina escura, fezes claras, anorexia, náuseas, vômitos, icterícia). Testes laboratoriais adequados deverão ser realizados para avaliação da função hepática.
  - Informar aos pacientes, especialmente aqueles com doenças cardiovasculares, sobre os sinais e sintomas da insuficiência cardíaca congestiva e sobre a importância de suspender o medicamento e consultar o médico imediatamente.
  - Informar aos pacientes que a perda temporária ou permanente da audição pode ocorrer enquanto se usa esse medicamento. Suspender o medicamento e consultar o médico se ocorrer qualquer sinal de perda de audição.

### Orientações aos pacientes <sup>5,6</sup>

- Instruir as pacientes a informar se estiver grávida, se pretende engravidar ou se está amamentando. Evitar a gravidez por, no mínimo, 2 meses após o término do tratamento.
- Alertar os pacientes para notificar a ocorrência de qualquer sinal de efeito adverso.
- Instruir os pacientes a informar aos profissionais de saúde os medicamentos em uso e consultá-los antes de iniciar o uso de outro medicamento.

### Aspectos farmacêuticos <sup>5</sup>

- Armazenar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), ao abrigo de luz e umidade.

### Apêndice A - Fármacos e gestação

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: Evitar o uso durante a gravidez, recomenda-se usar terapia alternativa. Anormalidades congênitas e malformações cromossômicas foram relatadas, embora a relação causal não tenha sido estabelecida. Mulheres em idade fértil devem usar método efetivo de contracepção, durante e 2 meses após o término do tratamento.

### Apêndice B - Fármacos e amamentação

- Comentário: Distribuído no leite. Risco ao lactente não pode ser descartado. Avaliar os potenciais benefícios do tratamento medicamentoso e os riscos durante a amamentação.

### Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática

- Comentário: Monitorar concentrações séricas de enzimas hepáticas em todos os pacientes que recebem itraconazol, especialmente naqueles com insuficiência hepática pré-existente ou que sofreram toxicidade hepática. Se houver suspeita de toxicidade, interromper o uso.

### Apêndice E - Fármacos e idosos

- Comentário: Usar com cautela em idosos. Perda auditiva transitória ou permanente pode ocorrer em pacientes idosos em uso de itraconazol.

### Referências

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.

- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias : guia de bolso. 8th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 444 p.
- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos da Atenção Básica: Saúde das Mulheres. Disponível em: [http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/protocolo\\_saude\\_mulher.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/protocolo_saude_mulher.pdf). 2016. p. 230.
- 4 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/>. Ministério da Saúde; 2017.
- 5 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 6 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 72. IVERMECTINA

### Apresentação<sup>1</sup>

- Comprimido 6 mg.

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde<sup>2,3,4,5</sup>

- Oncocercose.
- Escabiose.
- Estrongiloidíase.
- Larva migrans.
- Mííase secundária.
- Mielorradiculopatia esquistossomótica.
- Pediculose.
- Filaríase por *Wuchereria bancrofti*, na coinfeção por oncocercose ou loíase.

### Contraindicações<sup>6,7</sup>

- Hipersensibilidade ao fármaco ou a qualquer outro componente da formulação.

### Precauções<sup>6</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Pacientes com oncodermatite hiperreativa;
  - Ocorrência de reações cutâneas ou sistêmicas alérgicas e inflamatórias (por exemplo, reação de Mazzotti);
  - Pacientes com oncocercose vivendo em exposição a áreas de endemia de Loa Loa;
  - Ocorrência de reações oftalmológicas.

- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).
- Insuficiência hepática: (ver apêndice C).
- *Filariase por Wuchereria bancrofti, na coinfeção por oncocercose ou loíase.*: 150 microgramas/kg de ivermectina associada com 400 mg de albendazol, em dose única, para eliminação das microfilárias.

### Esquemas de administração <sup>2, 3, 4, 5</sup>

#### Crianças e adultos

- *Oncocercose*:
  - 15 kg a 25 kg: 3 mg, por via oral, em dose única.
  - 26 kg a 44 kg: 6 mg, por via oral, em dose única.
  - 45 a 64 kg: 9 mg, por via oral, em dose única.
  - 65 a 84 kg: 12 mg, por via oral, em dose única.
  - 85 kg ou mais: 150 microgramas/kg, por via oral, em dose única.

Nota: O tratamento deve ser repetido semestralmente ou anualmente por um período de 10 anos.

- *Escabiose e strongiloidíase*:
  - 15 kg a 24 kg: 3 mg, por via oral, em dose única.
  - 25 kg a 35 kg: 6 mg, por via oral, em dose única.
  - 36 kg a 50 kg: 9 mg, por via oral, em dose única.
  - 51 kg a 65 kg: 12 mg, por via oral, em dose única.
  - 65 kg a 79 kg: 15 mg, por via oral, em dose única.
  - 80 kg ou mais: 18 mg, por via oral, em dose única.

Nota: A dose, para escabiose, pode ser repetida após 1 semana.

- *Larva migrans, miíase secundária e mielorradiculopatia esquistossomótica*: 200 microgramas/kg, por via oral, em dose única.
- *Pediculose*: 100 microgramas/kg, por via oral, em dose única. O tratamento deve ser repetido após uma semana efetiva para matar os piolhos. As lêndeas devem ser retiradas.

#### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>6</sup>

- A absorção oral é proporcional à dose. Alimentos ricos em gordura aumentam a absorção.
- Pico de concentração é alcançado em aproximadamente 4 horas.
- Ligação às proteínas plasmáticas: acima de 99%.
- Volume aparente de distribuição: 48,6L.
- Primariamente metabolizado no fígado via CYP3A4 e em menor quantidade pelos citocromos 2D6 e 2E1.
- Extensivamente eliminado pelas fezes.
- Meia-vida de eliminação: aproximadamente 18 horas.

#### Efeitos adversos <sup>6</sup>

- Taquiarritmia (3,5%), hipotensão ortostática (1,1%).
- Prurido (2,8%), exantema e urticária (0,9%), caspa, queimação, irritação e ressecamento da pele (menor que 1%), síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.
- Tontura (2,8), vertigem, tremores e sonolência (0,9%), cefaleia (0,2%), insônia, astenia.
- Elevação das enzimas hepáticas (2%), hiperbilirrubinemia, hepatite.
- Diarreia e náusea (1,8%), dor abdominal, constipação, perda de apetite e vômito (0,9%).
- Distúrbio da coagulação, eosinofilia, diminuição no número de leucócitos.
- Reação de Mazzotti.
- Artralgia, mialgia.
- Conjuntivite, irritação ocular, hiperemia ocu-

lar (menor que 1%), visão turva, hemorragia intraocular.

- Fadiga.

### **Interações medicamentosas<sup>6</sup>**

- *Interações de moderadas a graves:*
  - Varfarina: O uso concomitante pode resultar em valores de RNI elevados. Recomenda-se monitoramento dos parâmetros de coagulação.

### **Orientações aos pacientes<sup>4,6</sup>**

- Orientar o paciente com oncocercose para relatar os sintomas da reação de Mazzotti (por exemplo, febre, prurido, erupção cutânea, urticária, artralgia, aumento ou amolecimento de linfonodos) ou reações oftalmológicas.
- Instruir o paciente para levantar-se lentamente pois o fármaco pode causar hipotensão ortostática.
- Alertar que os efeitos secundários dos comprimidos orais podem incluir tonturas, prurido, diarreia, náuseas, vômitos, taquicardia e edema periférico ou facial.
- Orientar para ingerir o medicamento com água e com o estômago vazio. A ingestão com alimento pode aumentar consideravelmente a biodisponibilidade da ivermectina.

### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: Não se sabe se o fármaco atravessa a placenta. Estudos em animais revelaram efeitos adversos sobre o feto (teratogênico ou embriocida ou outro), mas não existem estudos controlados em mulheres grávidas. Embora não tenha sido associada a efeitos adversos no feto, o uso durante a gravidez não é recomendado, apenas se os benefícios potenciais para a mãe justificarem os riscos para o feto.

### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Excretada no leite materno em baixas concentrações. Usar durante a amamentação apenas se o risco de atraso no tratamento da mãe for superior aos riscos para o lactente.

### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Ivermectina sofre metabolismo hepático e pode elevar a concentração sérica de enzimas hepáticas. Recomenda-se monitorar.

### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica e controle da mielorradiculopatia esquistossomótica. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/vigilancia-em-saude/publicacoes>. 2006.
- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias : guia de bolso. 8th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 444 p.
- 4 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica e Eliminação da Filariose Linfática. 2009.
- 5 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Dermatologia na Atenção Básica. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/>. 2002.
- 6 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thom-

son Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

7 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 73. LACTULOSE

### Apresentação <sup>1</sup>

- Xarope 667 mg/mL.

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde <sup>2</sup>

- Constipação.

### Outras indicações <sup>3,4</sup>

- Tratamento e prevenção de encefalopatia hepática.

### Contraindicações <sup>3,2</sup>

- Galactosemia e dieta com restrição de galactose.
- Obstrução intestinal.

### Precauções <sup>3,2</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Diabetes mellitus;
  - Intolerância à lactose;
  - Diarreia após a dose inicial;
  - Uso prolongado;
  - Uso concomitante de anti-infecciosos orais;
  - Uso concomitante de outros laxativos;
  - Desenvolvimento de hiponatremia e desidratação em crianças.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).

### Esquemas de administração <sup>3,2</sup>

#### Crianças

#### Adultos

- *Constipação*
- *Tratamento e prevenção de encefalopatia hepática*: Iniciar com 30 a 45 mL, por via oral, a

cada 6 ou 8 horas. Ajustar a dose a cada 1 ou 2 dias para produzir 2 a 3 evacuações com fezes moles por dia.

No manejo de episódios agudos, 30 a 45 mL, por via oral, a cada 1 a 2 horas para induzir rápida diarreia.

Notas: Para administração por sonda, diluir em 60 a 120 mL de água.

Para administração retal, diluir 300 mL de lactulose em 700 mL de água ou cloreto de sódio 0,9%.

Manter a solução retida por 30 a 60 minutos. Repetir a cada 4 a 6 horas.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>2</sup>

- Absorção oral mínima.
- Efeito laxativo ocorre entre 24 a 48 horas.

### Efeitos adversos <sup>3,2</sup>

- Acidose láctica, hiperglicemia, hipernatremia.
- Náusea, vômito, anorexia, câibras, flatulência, diarreia, desconforto abdominal, dor epigástrica.

### Interações medicamentosas <sup>2</sup>

- *Interações de moderadas a graves*:
  - Anticoagulantes orais (cumarínicos e varfarina) têm seu efeito aumentado. Monitorar o tempo de protrombina e, se necessário, ajustar a dose do anticoagulante.
  - Lítio tem suas concentrações aumentadas com aumento de toxicidade. Monitorar efeitos adversos ao lítio e hidratar adequadamente o paciente.



### Orientações aos pacientes <sup>2,5</sup>

- Orientar que a solução pode ser misturada com suco de fruta, água, leite ou alimentos para melhorar o sabor.
- Orientar para ingerir com 250 mL de líquido e, pelo menos, 6 a 8 copos de líquido por dia, para auxiliar o amolecimento das fezes.
- Informar que pode ser necessário aguardar de 1 a 3 dias para obtenção de melhora clínica.
- Informar se pretende engravidar ou amamentar.

### Apêndice A - Fármacos e gestação

- Categoria de risco na gravidez: B
- Comentário: Não atravessa a placenta. Experiências em animais não demonstraram evidência de danos para o feto, no entanto, não existem estudos controlados em mulheres grávidas. Usar na gravidez apenas se claramente necessário.

### Apêndice B - Fármacos e amamentação

- Comentário: Não se sabe se este medicamento é distribuído no leite humano. Risco ao lactente não pode ser descartado. Devido à falta

de informação de segurança, recomenda-se avaliar o risco benefício e usar com cautela.

### Referências

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017). df. 2017. p. 210.
- 2 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 3 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 4 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico da Anvisa. Informação do produto. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp). 2017.
- 5 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 74. LEVODOPA + BENSERAZIDA

### Apresentações <sup>1</sup>

- Comprimidos 100 mg + 25 mg e 200 mg + 50 mg.
- Cápsula 100 mg + 25 mg.

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde <sup>2</sup>

- Doença de Parkinson.

### Contraindicações <sup>3</sup>

- Hipersensibilidade conhecida à levodopa ou à benserazida.
- Pacientes com menos de 25 anos de idade.
- Lesões de pele não diagnosticadas, melanoma maligno ou história prévia.

- Glaucoma de ângulo fechado.
- Problemas cardíacos descompensados (como arritmia ou insuficiência cardíaca).
- Problemas endócrinos descompensados (como feocromocitoma, hipertireoidismo ou síndrome de Cushing).
- Doenças psiquiátricas.

### Precauções <sup>4,3</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Síndrome de Cushing;
  - Hipotensão ortostática e doença cardiovascular;
  - Doenças pulmonares;
  - Úlcera péptica ativa ou história prévia;

- Diminuição na contagem das células sanguíneas (anemia, trombocitopenia, leucopenia);
- Reações de hipersensibilidade;
- Diabetes melitus, hipertireoidismo, feocromocitoma, osteomalácia;
- Realização de atividades que requeiram atenção;
- Aumento da pressão intraocular;
- Pacientes com dificuldade no controle de impulsos comportamentais;
- Anestesia com halotano (suspender o medicamento 12 a 48 horas antes da cirurgia);
- Retirada abrupta, redução de dose ou alterações no tratamento.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).

### Esquemas de administração <sup>2</sup>

#### Adultos

- Iniciar com 200 mg + 50 mg por dia, por via oral, divididos em pelo menos 2 administrações. A dose pode ser ajustada de acordo com a resposta clínica, até em média 600 mg a 750 mg de levodopa por dia. Dose máxima diária de levodopa: 2.000 mg.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>3</sup>

- Absorção oral: cerca de 60%.
- É rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal.
- Alimentos reduzem em 15% a absorção.
- Biodisponibilidade: 98%.
- Pico de concentração: 1 hora.
- Metabolizado no sistema nervoso central, por descarboxilação, dando origem ao metabólito ativo dopamina. A benserazida é metabolizada na mucosa intestinal e fígado, dando origem ao metabólito ativo trihidroxi-benzil-hidrazina.

- Eliminado pelos rins (levodopa 70% a 80%; benserazida 64%) e pelas fezes (benserazida 24%). Meia-vida de eliminação: 1,5 horas (levodopa).

### Efeitos adversos <sup>3</sup>

- Arritmia, hipotensão ortostática.
- Melanoma maligno, prurido, exantema.
- Diarreia, disgeusia, hemorragia gastrointestinal, perda de apetite, náusea, vômito, coloração do dente, descoloração da língua.
- Agranulocitose, anemia, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia.
- Elevação das transaminases hepáticas, fosfatase alcalina e gama-glutamilttransferase.
- Discinesia, insônia, síndrome das pernas inquietas, sonolência.
- Agitação, ansiedade, comportamento compulsivo, confusão mental, depressão, desorientação, alucinação.

### Interações medicamentosas <sup>3</sup>

- *Associações contraindicadas*
- Linezolida e outros inibidores não seletivos da MAO têm seu uso concomitante com levodopa + benserazida contraindicado devido ao risco aumentado de crise hipertensiva. Descontinuar o uso por pelo menos 2 semanas antes de iniciar o tratamento com levodopa + carbidopa.
- *Interações de moderadas a graves:*
- Isoniazida: pode resultar em deterioração sintomática da doença de Parkinson. O aumento da dose dos fármacos antiparkinsonianos pode recuperar a resposta clínica. O paciente deve ser monitorado e o ajuste de dose deve ser feito se houver efeitos adversos com o uso concomitante.
- Fenilalanina, fenitoína, kava-kava, sais de ferro, tirosina: podem reduzir a efetividade da levodopa. Monitorar a eficácia terapêutica da

levodopa + benserazida e aumentar a dose, se necessário. Reduzir a ingestão de proteínas e dividir uniformemente ao longo do dia as refeições.

- Indinavir: pode potencializar os efeitos da levodopa, manifestados como grave discinesia; monitorar efeitos adversos da associação levodopa + benserazida e reduzir a dose, se necessário.
- Espiramicina: reduz a concentração sérica com perda dos efeitos antiparkinsonianos; ajuste da dose de levodopa + benserazida pode ser necessário.
- Metoclopramida: aumenta a biodisponibilidade da levodopa, mas aumenta o risco de efeitos extrapiramidais. O uso concomitante deve ser evitado.

#### Apêndice A - Fármacos e gestação

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: Contraindicada para mulheres grávidas. Estudos demonstraram anormalidades fetais. Se engravidar descontinuar tratamento imediatamente e usar terapia alternativa.

#### Apêndice B - Fármacos e amamentação

- Comentário: Não se sabe se este medicamento é distribuído no leite materno. Risco ao lac-

tente não pode ser descartado. Devido à falta de informação de segurança, recomenda-se avaliar o risco benefício e evitar a amamentação durante o tratamento.

#### Referências

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria conjunta SAS/MS no 10, de 31 de outubro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Parkinson. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/PCDT\\_Do%C3%A7a\\_de\\_Parkinson\\_31\\_1\\_2017.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/PCDT_Do%C3%A7a_de_Parkinson_31_1_2017.pdf). 2017.
- 3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.

## 75. LEVONORGESTREL + ETINILESTRADIOL

#### Apresentação

- Comprimido 0,15 mg + 0,03 mg.

#### Indicação<sup>1,4</sup>

- Contraceção.

#### Contraindicações<sup>1,3</sup>

- Hipersensibilidade aos componentes da formulação.
- Arritmias.

- Valvopatias.
- Distúrbios tromboembólicos.
- Hipertensão arterial sistêmica não controlada.
- Doença cardíaca associada com hipertensão pulmonar ou risco de embolia.
- Neoplasia cérebro-vascular.
- Enxaqueca com sintomas neurológicos focais.
- Diabetes com comprometimento vascular.
- Adenomas ou carcinomas hepáticos.

- Insuficiência hepática (ver Apêndice C).
- Cálculos biliares.
- Doença trofoblástica ativa.
- Lúpus eritematoso sistêmico.
- Porfiria.
- Tumores mamários ou geniturinários.
- Hemorragia vaginal não diagnosticada.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver Apêndice A).
- Lactação (ver Apêndice B).

### **Precauções** <sup>1,3</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Tabagismo (especialmente acima de 15 cigarros/dia).
  - Idade superior a 35 anos.
  - Depressão, diabetes, obesidade, hipertensão, enxaqueca, histórico familiar de tumor de mama e de tromboembolismo, hiperlipidemias.
- Pode ocorrer aumento do risco de tromboembolismo venoso, retenção de fluidos e alterações visuais, especialmente com o uso de lentes de contato.

### **Esquema de administração** <sup>1,3</sup>

#### **Adultas**

- Um comprimido, por via oral, a cada 24 horas, durante 21 dias. Em seguida, aguardar um período de 7 dias, em que a menstruação deve ocorrer. Após esse intervalo, um novo curso de tratamento deve ser iniciado.

### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes** <sup>3,4</sup>

- Pico de concentração plasmática: etinilestradiol (1,3 horas), levonorgestrel (1,5 horas).
- Metabolismo preponderantemente hepático.
- Excreção: fecal e urinária.
- Meia-vida: etinilestradiol (18 horas), levonorgestrel (36 horas).

### **Efeitos adversos** <sup>1,4</sup>

- Alterações de peso corporal, edema periférico.
- Aumento de volume e sensibilidade das mamas, alteração na frequência do fluxo menstrual, sangramento de escape, hipo ou amenorreia, alterações da libido, tumores de mama.
- Náuseas, anorexia, sensação de plenitude gástrica, vômitos, diarreia.
- Melasma, cloasma, exantema, acne, hirsutismo (levonorgestrel tem o maior potencial androgênico dentre os progestógenos associados em contraceptivos orais combinados).
- Alterações de humor, cefaleia, depressão, ansiedade, vertigens.
- Icterícia colestática, cálculos biliares, redução da tolerância à glicose, edema, aumento de triglicerídeos e LDL colesterol.
- Hipertensão arterial, acidente vascular cerebral, tromboembolismo, enfarte do miocárdio.
- Propensão à candidíase vaginal.
- Intolerância a lentes de contato.

### **Interações de medicamentos** <sup>3</sup>

- *Interações de moderadas a graves*
  - Agentes hipoglicemiantes (glibenclamida, insulina, metformina): aumentam o risco de hipoglicemia. Monitorar glicose sanguínea e avaliar redução da dose do hipoglicemiante.
  - Amoxicilina, demais penicilinas ou tetraciclina podem reduzir a eficácia contraceptiva. Pacientes devem ser orientadas para a utilização de método contraceptivo adicional durante o tratamento antimicrobiano.
  - Amprenavir, nelfinavir, nevirapina e ritonavir induzem a biotransformação, com possível perda da eficácia dos contraceptivos. A utilização de métodos contraceptivos não-hormonais deve ser avaliada quando a terapia simultânea for necessária.

- Benzodiazepínicos, cafeína, ciclosporina, corticoides, tacrina e teofilina têm risco de efeitos adversos aumentados. Monitorar o aumento da resposta aos fármacos e avaliar redução da dose quando possível.
- Bexaroteno, bosentana, carbamazepina, felbamato, fenitoína, fenobarbital, griseofulvina, primidona, rifabutina, rifampicina, rifapentina, topiramato: aceleram a biotransformação de contraceptivos hormonais, podendo reduzir sua eficácia. Deve-se orientar para o uso de método contraceptivo adicional durante o tratamento.
- Eritromicina e demais macrolídeos podem induzir a biotransformação, comprometer a eficácia contraceptiva e elevar o risco de hepatotoxicidade. Deve-se orientar para a utilização de método contraceptivo adicional durante o tratamento e monitorar sintomas de toxicidade hepática.
- Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*) induz o metabolismo de estrógenos com redução da concentração plasmática. Deve-se evitar a administração simultânea ou orientar para a utilização de método contraceptivo adicional durante o tratamento.
- Fosamprenavir pode ter sua concentração sérica reduzida e alterar a biotransformação do contraceptivo, além de elevar o risco de hepatotoxicidade. Orientar para a utilização de método contraceptivo adicional durante o tratamento e monitorar o aparecimento de sintomas de toxicidade hepática.
- Ginseng pode causar efeitos estrogênicos aditivos. Deve-se reduzir a dose de ginseng caso ocorram sintomas como mastalgia e sangramentos entre menstruações.
- Lamotrigina pode ter seu metabolismo alterado, com variação das concentrações plasmáticas. As doses do anticonvulsivante devem ser cuidadosamente monitoradas e ajustadas em mulheres em terapia simultânea com contraceptivos hormonais.
- Micofenolatos (de mofetila ou de sódio) podem acelerar a biotransformação do levonorgestrel, reduzindo a eficácia do contraceptivo. Recomendar a utilização de método contraceptivo adicional durante o tratamento.
- Rosuvastatina, suco de pomelo ou grapefruit (*Citrus paradisi*), valdecoxibe: podem reduzir a biotransformação do contraceptivo, elevando as concentrações plasmáticas e a probabilidade de ocorrência de efeitos adversos. Monitorar a incidência de efeitos adversos associados ao contraceptivo.
- Selegilina pode ter sua biodisponibilidade oral aumentada. Caso a associação seja necessária, a dose de selegilina deve ser reduzida.
- Tizanidina tem risco de efeitos adversos aumentado. Deve-se avaliar medicação alternativa para o tratamento da espasticidade ou a redução da dose da tizanidina.
- Varfarina pode ter seu efeito alterado, com redução ou aumento da eficácia anticoagulante. Evitar a administração simultânea. Caso a associação seja necessária, deve-se controlar o tempo de protrombina periodicamente.
- Voriconazol pode ter seu metabolismo inibido e inibir o metabolismo do contraceptivo. Monitorar a ocorrência de efeitos adversos associados.

### **Orientações às pacientes <sup>1,3</sup>**

- Alertar a importância de obedecer rigorosamente o horário, diariamente. Usar preferentemente à noite.
- Informar que intervalos de administração superiores a 24 horas podem comprometer a eficácia contraceptiva. Recomendar a utilização de métodos contraceptivos adicionais durante os 7 dias subsequentes ao esquecimento.
- Orientar para o possível esquecimento de uma dose: ingerir assim que a paciente lem-



brar. Se o horário já estiver próximo da dose seguinte, as duas doses devem ser ingeridas. O esquecimento de doses deve sempre ser relatado ao médico.

- Orientar para a adoção de medidas contraceptivas adicionais durante 7 dias, se houver vômitos ou diarreia intensa até 2 horas após a ingestão de qualquer dose.
- Alertar que alguns antibióticos quando administrados por via oral podem comprometer a efetividade do medicamento e que quando for necessário o uso concomitante um método contraceptivo de barreira deve ser adotado em paralelo.

#### Aspectos farmacêuticos<sup>3</sup>

- Armazenar à temperatura ambiente, entre 15 a 30 °C. Manter ao abrigo do ar e luz.

#### Referências

- 1 WHO Model Formulary, 2008. Disponível em [www.who.int/selection\\_medicines/list/WMF2008.pdf](http://www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf).
- 2 BNF 57 – British National Formulary. London: British Medical Association and The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2009. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc>.
- 3 KLASCO R. K. (Ed): DRUGDEX® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <http://www.portaldapesquisa.com.br/>.
- 4 KLASCO R. K. (Ed): Martindale. The Extra-Pharmacopoeia. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <http://www.portaldapesquisa.com.br/>

## 76. LEVOTIROXINA SÓDICA

#### Apresentações<sup>1</sup>

- Comprimidos 25 microgramas, 50 microgramas e 100 microgramas.

#### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde<sup>2</sup>

- Hipotireoidismo.
- Hipotireoidismo congênito.

#### Outras indicações<sup>3</sup>

- Supressão hormonal da tireóide no carcinoma.

#### Contraindicações<sup>4,3</sup>

- Tireotoxicose.
- Infarto agudo do miocárdio.
- Hipersensibilidade à levotiroxina ou a qualquer componente do produto.
- Bócio difuso não tóxico ou doença da tireoide nodular (TSH suprimido).
- Insuficiência adrenal não corrigida.

#### Precauções<sup>3,5</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Doenças cardiovasculares preexistentes;
  - Tireoidite crônica autoimune, associação com outras doenças autoimunes, como insuficiência adrenal, diabetes mellitus insulino dependente e anemia perniciosa;
  - Ocorrência de diminuição da densidade mineral óssea, especialmente em mulheres.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): A (ver apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).
- Idosos (ver apêndice E).

#### Esquemas de administração<sup>2,3</sup>

##### Crianças

- *Hipotireoidismo e hipotireoidismo congênito:*
  - 0 a 28 dias: 10 a 15 microgramas/kg/dia, por via oral.

- 1 a 6 meses: 7 microgramas a 10 microgramas/kg/dia, por via oral.
- 7 a 11 meses: 6 microgramas a 8 microgramas/kg/dia, por via oral.
- 1 a 5 anos: 4 microgramas a 6 microgramas/kg/dia, por via oral.
- 6 a 12 anos: 3 microgramas a 5 microgramas/kg/dia, por via oral.
- 13 a 20 anos: 3 microgramas a 4 microgramas/kg/dia, por via oral.
- Diarreia, perda de apetite.
- Insuficiência hepática.
- Reação de hipersensibilidade.
- Craniossinostoses, diminuição da densidade mineral óssea, fratura óssea, fechamento precoce da epífise, espasticidade.
- Convulsões, cefaleia, insônia, fraqueza muscular, pseudotumor cerebral, tontura, tremores.
- Ansiedade, nervosismo.
- Dispneia, fadiga.

### Adultos

- *Hipotireoidismo e hipotireoidismo congênito*: 1 a 2 microgramas/kg/dia, por via oral.
- *Supressão hormonal da tireóide no carcinoma*: 2 microgramas/kg/dia ou mais, por via oral.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>3</sup>

- Biodisponibilidade: 48% a 80%. O jejum aumenta a absorção, enquanto certos alimentos (soja, fibra dietética e fórmula infantil) diminuem a biodisponibilidade.
- Pico de concentração: entre 2 e 4 horas.
- Ligação às proteínas plasmáticas: maior que 99%.
- Volume aparente de distribuição: 8,7 a 9,7 L.
- Extensivamente metabolizado no fígado em aproximadamente 80%.
- Metabólito ativo: L-tri-iodotironina (T3).
- Eliminado pelas fezes (20% a 50%) e pelos rins (50%).
- Meia vida de eliminação: Levotiroxina: 6 a 7 dias; T3: menor ou igual a 2 dias.

### Efeitos adversos <sup>3</sup>

- Angina, fibrilação atrial, parada cardíaca, arritmia, cardiomiopatia hipertrófica, infarto do miocárdio, palpitações, taquicardia.
- Alopecia, exantema, sudorese excessiva.
- Insuficiência adrenal, hiponatremia, perda de peso.

### Interações medicamentosas <sup>3</sup>

- *Interações de moderadas a graves*:
  - Imatinibe: pode reduzir a eficácia levotiroxina e agravar o hipotireoidismo. Monitorar o paciente em busca de sinais e sintomas de hipotireoidismo e monitorar a tiroxina sérica e os níveis de TSH. Considerar um aumento de 2 vezes na dose de levotiroxina antes do início do tratamento com imatinibe.
  - Carbonato de cálcio: pode diminuir a absorção de levotiroxina, devido à formação de quelato insolúvel. A administração de carbonato de cálcio e levotiroxina devem ser separadas por pelo menos 4 horas.
  - Colestiramina, sinvastatina, ciprofloxacino, cromo, sevelâmer, citrato de cálcio, rifampicina, lopinavir + ritonavir, ferro, antiácidos, estrogênios: pode reduzir a eficácia da levotiroxina podendo resultar em hipotireoidismo. Se o uso concomitante for necessário, separar a administração destes agentes por 4 horas. Monitorar a função da tireoide e ajustar a dose.
  - Fenitoína: Pode diminuir a eficácia da levotiroxina. Se for necessária a utilização concomitante de levotiroxina e uma hidantoína, considerar a avaliação periódica de estabilidade do paciente e da resposta clínica adequada.
  - Inibidores da bomba de prótons (omepra-

zol, lansoprazol, pantoprazol, etc): podem causar diminuição da acidez estomacal, diminuindo a absorção de levotiroxina e afetar o pH gástrico.

- Administrar levotiroxina 4 horas antes ou depois de fármacos que são conhecidos por diminuir a absorção e monitorar os pacientes adequadamente.
- Orientações aos pacientes <sup>3,5</sup>
- Alertar pacientes com doença arterial coronária para notificar médico ou dentista que usam este medicamento antes de procedimentos cirúrgicos.
- Alertar que o fármaco pode causar hipertireoidismo (fadiga, intolerância ao calor, febre, sudorese, hiperatividade, tremores, palpitações, infarto do miocárdio), pseudotumor cerebral em crianças (náuseas, vômitos, dor de cabeça, sons intracranianos pulsantes) ou convulsões.
- Orientar para ingerir o medicamento com o estômago vazio, 30 minutos antes ou 2 horas após o café da manhã.
- Informar ao paciente que a melhora dos sintomas podem não ser evidentes durante várias semanas.
- Aconselhar o paciente a não interromper subitamente o tratamento.
- Instruir os pacientes a tomar a levotiroxina pelo menos 4 horas após uso de antiácidos, ferro e suplementos de cálcio, se usados concomitantemente.
- Alertar que há múltiplas interações significativas para tiroxina. Consultar um profissional de saúde antes do uso de outros medicamentos.

### Aspectos farmacêuticos <sup>3</sup>

- Armazenar o medicamento em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), protegido da umidade e luz direta.

### Apêndice A - Fármacos e gestação

- Categoria de risco na gravidez: A
- Comentário: Não atravessa a placenta. Risco mínimo ao feto. Levotiroxina deve ser continuada durante a gestação. Neste período, os níveis de T4 sérico podem diminuir e os níveis de TSH no soro aumentar para valores fora da faixa normal. Os aumentos nos níveis séricos de TSH podem ocorrer em 4 semanas de gestação, monitorar os níveis de TSH durante cada trimestre e ajustar a posologia da levotiroxina sódica adequadamente.

### Apêndice B - Fármacos e amamentação

- Comentário: Distribuído em baixas concentrações no leite materno, mas compatível com amamentação. Risco mínimo para o lactente. Pode ser necessário ajuste de dose para manter a adequada amamentação.

### Apêndice E - Fármacos e idosos

- Comentário: Devido ao aumento do risco de doença cardiovascular em idosos, a terapia levotiroxina não deve ser iniciada com a dose total. Selecionar dose com cautela e monitorar paciente cuidadosamente.

### Referências

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017 .pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 1161, de 18 de novembro de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Hipotireoidismo Congênito. Disponível em:

<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>. 2015.

3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

4 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical

Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.

5 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.7

## 77. LIDOCAÍNA, CLORIDRATO

### Apresentações<sup>1</sup>

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

### Indicações<sup>2,3</sup>

- Anestesia local infiltrativa.
- Anestesia local regional.
- Anestesia local de membranas mucosas.
- Arritmia ventricular.
- Bloqueio do nervo braquial.
- Bloqueio do nervo intercostal.
- Bloqueio do nervo simpático cervical.
- Bloqueio do nervo simpático lombar.
- Bloqueio do nervo paravertebral.
- Cirurgia de catarata.
- Fibrilação ventricular.
- Procedimentos no trato urinário feminino e masculino.

### Contraindicações<sup>2,3</sup>

- Hipersensibilidade à lidocaína ou a qualquer anestésico do tipo amida.
- Administração intravenosa em tecidos inflamados, infectados, ou pele danificada.
- Depressão severa do miocárdio.
- Bloqueio atrioventricular.
- Doença sinoatrial.

### Precauções<sup>3,4</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:

- Porfiria aguda;
- Insuficiência cardíaca congestiva, pós-operatório de cirurgia cardíaca hipovolemia, bradicardia, comprometimento da condução cardíaca;
- Pacientes debilitados;
- Epilepsia;
- Comprometimento da função respiratória, miastenia gravis;
- Pacientes hipertensos em uso de outros vasoconstritores;
- Crianças menores de 3 anos de idade: administração somente quando estritamente necessário.
- Convulsões, parada respiratória e morte têm sido reportadas quando não seguidos os Esquemas de administração recomendados.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).
- Insuficiência hepática (ver Apêndice C).
- Insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Idosos (ver apêndice E).

### Esquemas de administração<sup>2,3</sup>

#### Crianças

- *Anestesia local infiltrativa*: 3 anos ou mais: 3,3 a 4,4 mg/kg. A dose máxima varia de acordo com a idade e peso.
- *Anestesia local de membranas mucosas*: 3,3 a 4,4 mg/kg de gel 2%, a cada 3 horas, para anestesia de boca e faringe. Máximo de 8 doses a cada 24 horas.

*Anestesia local regional*: 3 anos ou mais: 3 mg/kg, por via intravenosa.

- *Arritmia ventricular*: dose inicial 1 mg/kg (máximo de 100 mg), por infusão intravenosa. Dose de manutenção: 20 a 50 microgramas/kg/minuto, por infusão intravenosa.

### Adultos

- *Anestesia local infiltrativa*: 0,5 a 30 mL (5 mg a 300 mg) de solução a 1%, por infiltração. Dose máxima: 4,5 mg/kg, não exceder 300 mg.
- *Anestesia local de membranas mucosas*: 10 a 50 mg de solução a 10%. Não exceder 30 mg de lidocaína por quadrante de gengiva ou mucosa oral no período de 1 hora e meia e de 200 mg em 24 horas.
- *Anestesia local regional*: 10 a 60 mL (50 mg a 300 mg), por via intravenosa.
- *Bloqueio do nervo braquial*: 15 a 20 mL (225 mg a 300 mg). Dose máxima: 4,5 mg/kg, não exceder 300 mg.
- *Bloqueio do nervo intercostal*: 3 mL de solução a 1% (30 mg).
- *Bloqueio do nervo pudendo e nervo paracervical para analgesia obstétrica*: 10 mL de solução a 1% (100 mg), para cada lado. Dose máxima: 4,5 mg/kg, não exceder 300 mg.
- *Bloqueio de nervo simpático cervical*: 5 mL (50 mg) de solução a 1%. Dose máxima: 4,5 mg/kg, não exceder 300 mg.
- *Bloqueio de nervo simpático lombar*: 5 a 10 mL de solução a 1% (50 a 100 mg). Dose máxima: 4,5 mg/kg, não exceder 300 mg.
- *Bloqueio de nervo paravertebral*: 3 a 5 mL de solução a 1% (30 a 50 mg). Dose máxima: 4,5 mg/kg, não exceder 300 mg.
- *Cirurgia de catarata*: gel a 2%, por via tópica, 3 a 5 vezes, 15 a 20 minutos antes da cirurgia.
- *Fibrilação ventricular*: Iniciar com 1 a 1,5 mg/kg, por via intravenosa. Se necessário, doses adicionais de 0,5 a 0,75 mg/kg, a cada 5 a 10 minutos. Dose máxima: 3 mg/kg.

- *Procedimentos no trato urinário masculino*: 15 mL (300 mg) de gel a 2%, por via uretral. Se necessário, uma dose adicional pode ser administrada até o efeito esperado. Dose máxima: 600 mg, a cada 12 horas.
- *Procedimentos no trato urinário feminino*: 3 a 5 mL (60 a 100 mg) de gel a 2%, por via uretral. Dose máxima: 600 mg, a cada 12 horas.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>3</sup>

- Pico de concentração: 10 a 30 minutos (intravenosa), 30 minutos a 2 horas (intramuscular).
- A resposta terapêutica tem início entre 45 a 90 segundos (intravenosa) e 3 a 5 minutos (gel a 2%).
- A duração da ação é de 10 a 20 minutos para bloqueio antiarrítmico (intravenoso); 1,6 horas para bloqueio lombar epidural com solução a 2%; 75 a 135 minutos para bloqueio caudal com soluções a 1% ou 2%; 1,6 horas para anestesia espinal com solução a 2%; 1,6 a 3 horas para bloqueio epidural, 30 a 60 minutos (infiltrativa).
- Ligação a proteínas plasmáticas: 60% a 80%.
- Volume aparente de distribuição: 1,5 L/kg.
- metabolizado no fígado (90%), via CYP1A2.
- Eliminado pelos rins (90%).
- Meia-vida de eliminação 1,5 a 2 horas.

### Efeitos adversos <sup>3</sup>

- Eritema (67,3% em adultos; 53% em crianças), petéquia (46,4% em adultos; 44% em crianças), prurido (9,4% em adultos; 1% em crianças), contusão e hemorragia ou dor no local da injeção (4% em crianças), despigmentação da pele, erupção cutânea, dermatite de contato, rubor, reação papular ou esfoliativa, irritação.
- Edema (4,3% em adultos; 8% em crianças), hipotensão (3%), parada cardíaca, arritmia



cardíaca, assistolia, bradicardia, flebite, disfunção do nodo sinoatrial, vasoconstrição.

- Cefaleia (3%), tremores (2%), convulsões (0,9%), tontura, distúrbios visuais, cansaço, sonolência, inconsciência, agitação, parestesia, sensação de frio ou calor.
- Náusea (até 2%), vômitos (1%), incontinência fecal, disgeusia, rouquidão.
- Dor lombar, miastenia gravis.
- Metemoglobinemia.
- Hipersensibilidade, anafilaxia, reações alérgicas.
- Diplopia (menor que 1%), visão turva, hiperemia conjuntiva, sensação de queimação no olho.
- Depressão respiratória (menor que 1%), parada respiratória, broncoespasmo, síndrome da insuficiência respiratória aguda.

### **Interações medicamentosas<sup>3</sup>**

- *Interações de moderadas a graves:*
  - Amiodarona: o uso concomitante pode resultar em toxicidade por lidocaína (arritmias, convulsões e coma). Começar com dose reduzida de lidocaína e monitorar possível toxicidade.
  - Betabloqueadores sistêmicos (metoprolol, nadolol, propranolol): aumento no risco de toxicidade da lidocaína (ansiedade, depressão miocárdica, parada cardíaca). Monitorar os níveis de lidocaína e ajustar as taxas de infusão.
  - Bloqueadores neuromusculares (suxametônio/succinilcolina) pode resultar em toxicidade (depressão respiratória, apneia). Monitorar cuidadosamente.
  - Cimetidina: aumento no risco de toxicidade da lidocaína (neurotoxicidade, arritmias cardíacas). Monitorar os níveis de lidocaína e ajustar a dose.
  - Erva-de-São-João: pode resultar em compli-

cações cardíacas e efeito tardio da anestesia. Descontinuar pelo menos 5 dias antes de utilizar anestésicos.

- Fenitoína: pode resultar em efeito aditivo na depressão cardíaca e diminuição na concentração plasmática de lidocaína. Monitorar o paciente e evitar em pacientes com doença cardíaca conhecida.
- Inibidores da protease (amprenavir, atazanavir, ritonavir, indinavir, lopinavir): Aumento da concentração plasmática da lidocaína e potencial toxicidade (hipotensão, arritmias). Monitorar o paciente e os níveis plasmáticos de lidocaína.
- Propofol: pode haver aumento dos efeitos hipnóticos. Pode ser necessário ajustar a dose do propofol.
- Sulfato de morfina: pode resultar em aumento do pico de concentração de morfina, quando administração epidural. Após administração de lidocaína, lavar o cateter com 1 mL de solução salina 0,9% e esperar 15 minutos para administrar a morfina.

### **Orientações aos pacientes<sup>3,4</sup>**

- Orientar os pacientes a reportar sintomas de agitação, ansiedade, zumbido, tonturas, visão turva, tremores, depressão ou sonolência.
- Instruir os pacientes a reportar sintomas de arritmias.
- Alertar sobre os possíveis efeitos colaterais, que podem incluir tontura, nervosismo, confusão, hipotensão ou reações alérgicas.
- Aconselhar os pacientes a evitar o trauma nos lábios, língua, mucosa da bochecha, ou palato mole, quando estas estruturas forem anestesiadas para procedimentos odontológicos; adiar ingestão de alimentos até a função normalizar. Aconselhe o paciente a consultar o dentista se a anestesia persistir, ou se erupção cutânea se desenvolver.

- Orientar cuidadores a seguirem rigorosamente a dose e a posologia prescrita em crianças.
- Orientar o paciente a evitar a aplicação na pele danificada ou irritada e aplicar com moderação.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: B
- Comentário: Atravessa a placenta, mas não está associada ao aumento do risco de malformação. Em estudos em animais, a lidocaína não demonstrou teratogenicidade, no entanto, risco ao feto não pode ser descartado. Usar na gravidez somente se os benefícios potenciais para a mãe justificarem os riscos para o feto.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Distribuído no leite, mas compatível com a amamentação. Risco mínimo ao lactente. Usar com cautela.

#### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Usar com cautela na insuficiência hepática. Doença hepática grave aumenta o risco de concentração plasmática tóxica. Recomenda-se ajuste de dose.

#### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: Usar com cautela na insuficiência renal grave. Risco de acúmulo de lidocaína e metabólitos e toxicidade.

#### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Em pacientes acima de 70 anos com insuficiência cardíaca congestiva, choque cardiogênico ou doença hepática, reduzir a dose para cerca de 50% da dose normal e a taxa de infusão deve ser reduzida para 1 a 2 mg/minuto. Ajustar a dose aos poucos.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2017. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## **78. LIDOCAÍNA, CLORIDRATO + EPINEFRINA, HEMITARTARATO**

#### **Apresentações<sup>1</sup>**

- Solução injetável 1% + 1:200.000.
- Solução injetável 2% + 1:100.000.
- Solução injetável 2% + 1:200.000.

#### **Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde<sup>2,3</sup>**

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

#### **Contraindicações<sup>3,4</sup>**

- Anestesia em tecidos infectados ou inflamados.
- Lesão cutânea.
- Bloqueio atrioventricular ou distúrbios da condução intraventricular.
- Hipersensibilidade a anestésicos locais do tipo amida.
- Preparações contendo conservantes não devem ser administradas para bloqueio espinal, epidural ou caudal.

- Ver demais contraindicações na monografia do cloridrato de lidocaína.

### **Precauções**<sup>3</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Crianças abaixo de 2 anos;
  - Pacientes com acometimento cardiovascular;
  - Inibidores de monoaminoxidase ou antidepressivos tricíclicos devem ser usados com cautela
  - devido ao risco de hipertensão grave prolongada;
  - Agentes ocitócicos semelhantes ao ergot devem ser evitados em combinação com vasoconstritores;
  - Pacientes com doença neurológica, septicemia, deformidades espinhais ou hipertensão grave
  - devem usar extrema cautela com a administração peridural lombar e caudal;
  - Hipersensibilidade a sulfitos (devido às formulações que contêm metabissulfito de sódio);
  - Ver demais precauções na monografia do cloridrato de lidocaína.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver Apêndice A).
- Insuficiência hepática: (ver apêndice C).
- Idosos: (ver apêndice E).

### **Esquemas de administração**<sup>2,3</sup>

#### **Crianças**

- *Anestesia local infiltrativa ou bloqueio de nervo periférico em procedimentos odontológicos:* 3 anos ou mais: até 7 mg/kg de lidocaína.

#### **Adultos**

- *Anestesia local infiltrativa ou bloqueio de nervo periférico em procedimentos odontológicos:* A dose máxima de lidocaína associada a epinefrina deve se manter abaixo de 500 mg, não excedendo 7 mg/kg.

### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes**<sup>4</sup>

- A presença de epinefrina em anestésicos locais reduz a velocidade de absorção e, conseqüentemente, prolonga o tempo de ação.
- Pico de concentração: entre 5 minutos e 2 horas, dependendo do local de aplicação.
- Ver informações na monografia do cloridrato de lidocaína.
- Efeitos adversos
- Ver informações na monografia do cloridrato de lidocaína.
- Interações medicamentosas
- Ver informações na monografia do cloridrato de lidocaína.

### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: Não há dados disponíveis para a associação. Verificar a monografia do cloridrato de lidocaína e cloridrato de epinefrina e hemitartrato de epinefrina.

### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Não há dados disponíveis para a associação. Verificar a monografia do cloridrato de lidocaína e cloridrato de epinefrina e hemitartrato de epinefrina

### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Não há dados disponíveis para a associação. Verificar a monografia do cloridrato de lidocaína e cloridrato de epinefrina e hemitartrato de epinefrina.

### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: <http://>

bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\_nacional\_medicamentos\_rename\_2017.pdf. 2017. p. 210.

2 World Health Organization. WHO Model Formulary for Children. Disponível em: 2010.

3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

4 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 79. LORATADINA

### Apresentações<sup>1</sup>

- Comprimido 10 mg.
- Xarope 1 mg/mL.

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde<sup>2,3</sup>

- Sintomas alérgicos como angioedema, prurido e urticária.
- Rinite alérgica.

### Contraindicações<sup>4,5</sup>

- Hipersensibilidade a loratadina, desloratadina ou a qualquer outro componente da fórmula.

### Precauções<sup>5</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Porfiria aguda;
  - Epilepsia;
  - Crianças com menos de 2 anos de idade: segurança não estabelecida.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).
- Insuficiência hepática: (ver apêndice C).
- Insuficiência renal: (ver apêndice D).
- Idosos: (ver apêndice E).

### Esquemas de administração<sup>2,3</sup>

#### Crianças

- *Sintomas alérgico:*
  - 2 a 5 anos: 5 mg, por via oral, uma vez ao dia.
  - 6 anos ou mais: 10 mg, por via oral, uma vez ao dia.

- *Rinite alérgica*

- Até 30 kg: 5 mg, por via oral, uma vez ao dia.
- 30 kg ou mais: 10 mg, por via oral, uma vez ao dia.

#### Adultos:

- *Sintomas alérgicos e rinite alérgica:*
  - 10 mg, por via oral, uma vez ao dia.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes<sup>4,5</sup>

- Rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal.
- Biodisponibilidade: 85%. A ingestão de alimentos pode atrasar a absorção, em aproximadamente 1 hora, mas sem afetar a C<sub>máx</sub>.
- Pico de concentração: entre 1 e 2 horas.
- A resposta terapêutica tem início entre 1 e 3 horas.
- Duração da ação: entre 24 a 48 horas.
- Ligação às proteínas plasmáticas: 97%.
- Extensivamente metabolizado no fígado pelas enzimas hepáticas P450, CYP3A4 e CYP2D6.
- Metabólito ativo: descarboetoxiloratadina.
- Eliminado pelas fezes e pelos rins (aproximadamente 80%).
- Meia-vida de eliminação: em adultos e idosos varia de 8,4 a 18,2 horas. Em pacientes com cirrose hepática chega a 24 horas. Em pacientes com comprometimento renal, 7,6 horas.

### Efeitos adversos<sup>4,5</sup>

- Cefaleia (12%), sonolência (8%), nervosismo (4%), comportamento hiperativo em crianças (3%).

- Fadiga (2% a 4%).
- Xerostomia (3%), diarreia e estomatite (2% a 3% em crianças), dor abdominal (2% em crianças).
- Exantema (2% a 3% em crianças).
- Sibilos (4%), epistaxe e faringite (2% a 3%), infecção do trato respiratório superior (2% em crianças).
- Disfonia (2% em crianças).
- Hepatite, icterícia.
- Anafilaxia.
- Otalgia (2% em crianças).
- Conjuntivite (2%).

#### **Interações medicamentosas <sup>4</sup>**

- *Interações de moderadas a graves:*
  - Amiodarona: o uso concomitante com loratadina pode causar o prolongamento do intervalo de QT e também *tosarde de pointes*. Na necessidade da coadministração destes fármacos, realizar um eletrocardiograma antes da administração, e repeti-lo após a administração a fim de comparar os intervalos de QT. No caso de evidência do prolongamento dos intervalos de QT destes, descontinuar a loratadina e monitorar o ritmo cardíaco.

#### **Orientações aos pacientes <sup>4</sup>**

- Orientar os pacientes a evitarem atividades que requeiram alerta, pois a loratadina pode provocar sonolência e comprometer a capacidade motora.
- Alertar que o medicamento pode causar xerostomia, dor de cabeça, sonolência e cansaço.
- Instruir o paciente a interromper o medicamento imediatamente e informar ao médico se ocorrer uma reação alérgica ou de hipersensibilidade.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: B

- Comentário: Não se sabe se o fármaco atravessa a placenta. Estudos em animais não demonstraram efeitos no feto, mas não há estudos controlados em mulheres grávidas. Usar na gravidez apenas se claramente necessário.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Compatível com a amamentação. Risco mínimo ao lactente.

#### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Em crianças de 2 a 5 anos com falência hepática, deve-se administrar 5 mg, por via oral, em dias alternados na forma de xarope. Em crianças com mais de 6 anos e adultos com falência hepática, deve-se administrar 10 mg, por via oral, em dias alternados na forma de xarope ou comprimidos.

#### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: Na insuficiência renal (depuração de creatinina menor que 30 mL/minuto):
- Em crianças com 2 a 5 anos, deve-se administrar 5 mg, por via oral, em dias alternados na forma de xarope.
- Em crianças com 6 anos ou mais e adultos, deve-se administrar 10 mg, por via oral, em dias alternados, na forma de xarope ou comprimidos.

#### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Risco aumentado de sonolência em idosos. Como pacientes idosos são propensos à diminuição da função renal, recomenda-se avaliar a função renal antes do início do tratamento e ajustar a dose se houver comprometimento.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.



- Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Cadernos de Atenção Básica, n.25 - Doenças respiratórias crônicas [Internet]. 2010. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doencas\\_respiratorias\\_cronicas.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doencas_respiratorias_cronicas.pdf)
  - 3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Cadernos de Atenção Básica n. 28, Volume II - Acolhimento à demanda espontânea: queixas mais comuns na Atenção Básica. Disponível em: [http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/cadernos\\_ab/caderno\\_28.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/cadernos_ab/caderno_28.pdf). 2013.
  - 4 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
  - 5 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 80. LOSARTANA POTÁSSICA

### Apresentação<sup>1</sup>

- Comprimido 50 mg.

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde<sup>2,3,4,5</sup>

- Hipertensão arterial sistêmica.
- Profilaxia do acidente vascular cerebral (AVC), em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda.
- Nefropatia diabética em pacientes com diabetes melito tipo 2 e história de hipertensão.
- Insuficiência cardíaca congestiva (ICC).

### Contraindicações<sup>4,5</sup>

- Hipersensibilidade à losartana ou aos componentes da fórmula.
- Uso concomitante ao alisquireno em pacientes com taxa de filtração glomerular inferior a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou Diabetes melito.

### Precauções<sup>5,3,4</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Angioedema atual ou história de angioedema;
  - Depleção de volume intravascular (corrigir depleção antes de iniciar o tratamento para prevenir hipotensão);

- Hipertassemia;
- Estenose da artéria renal;
- Insuficiência cardíaca congestiva grave.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (primeiro trimestre); D (segundo e terceiro trimestres) (ver apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).
- Insuficiência hepática (ver Apêndice C).
- Insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Idosos (ver apêndice E).

### Esquemas de administração<sup>2,3,4,5</sup>

#### Crianças

- *Hipertensão arterial sistêmica*: 6 anos ou mais: iniciar com 0,7 mg/kg, por via oral, uma vez ao dia, até o máximo de 50 mg/dia.

#### Adultos

- *Hipertensão arterial sistêmica*: 50 mg, por via oral, uma vez ao dia. Ajustar a dose até atingir a meta pressórica desejada. Dose máxima: 100 mg/dia, em dose única ou dividida em duas administrações por dia. Iniciar com 25 mg, por via oral, uma vez ao dia, se o paciente apresentar depleção de volume intravascular.
- *Profilaxia do acidente cerebrovascular, em pa-*

*cientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda*: Iniciar com 50 mg, por via oral, uma vez ao dia.

Dose de manutenção: 100 mg, por via oral, uma vez ao dia. Se for necessário, pode-se associar hidroclorotiazida 12,5 a 25 mg, por via oral, uma vez ao dia, nas doses recomendadas.

- *Nefropatia diabética em pacientes com diabetes melito tipo 2 e história de hipertensão*: Iniciar com 50 mg, por via oral, uma vez ao dia. Ajustar a dose até atingir a meta pressórica desejada.

Dose máxima: 100 mg/dia, em dose única ou dividida em duas administrações por dia.

Iniciar com 25 mg, uma vez ao dia, em pacientes com idade superior a 75 anos, até o máximo de 100 mg/dia, se necessário.

- *Insuficiência cardíaca congestiva*: Iniciar com 12,5 mg, por via oral, uma vez ao dia. Se necessário, dobrar a dose a cada 7 dias, se necessário, até 50 mg/dia.

Notas: Não há evidências de benefício terapêutico adicional com dosagens superiores a 100 mg/dia.

O efeito hipotensor e a redução do risco de eventos cardiovasculares de antagonistas do receptor de angiotensina II podem ser menores em pacientes negros, principalmente se forem portadores de hipertrofia ventricular esquerda.

- *Crianças menores de seis anos de idade ou com insuficiência renal*: a segurança e a eficácia de losartana não estão estabelecidas para crianças nessa faixa etária ou em doentes pediátricos com depuração da creatinina menor que 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>4</sup>**

- Biodisponibilidade: 33%. Alimentos podem diminuir a absorção e a C<sub>max</sub>.

- Pico de concentração: entre 1 hora e 1,5 horas.
- Tempo para atingir efeito anti-hipertensivo máximo: 6 horas.
- Duração do efeito anti-hipertensivo é de 24 horas.
- Ligação às proteínas plasmáticas: 1,3%.
- Volume aparente de distribuição: 34L.
- Metabolismo hepático, via citocromo P450 CYP2C9 e CYP3A4, com metabólito ativo E-3174.
- Excreção biliar entre 50% e 60% e renal entre 13% e 35%.
- Meia vida de eliminação: cerca de 2 horas, para o fármaco e entre 6 e 9 horas, para o metabólito ativo.
- Não é dialisável.

#### **Efeitos adversos <sup>4</sup>**

- Tosse (17 a 29%), infecção do trato respiratório superior (8%), congestão nasal (2%).
- Dor no peito, hipotensão, hipotensão ortostática (4%).
- Hipercalemia, hipoglicemia (4%).
- Diarreia (4%), pancreatite, disgeusia.
- Anemia (4%).
- Dor nas costas (2% a 4%), fraqueza muscular (4%).
- Astenia (4%), tontura (3%).
- Infecção do trato urinário (4%).
- Fadiga (4%).

#### **Interações medicamentosas <sup>4</sup>**

- *Associações contraindicadas*
  - Alisquireno tem o uso concomitante a losartana contraindicado devido ao potencial aumento do risco de hiperpotassemia, insuficiência renal e hipotensão em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Esta associação também deve ser evitada em doentes com insuficiência renal com taxa de filtração glomerular inferior a 60 mL/min.

- *Interações de moderadas a graves:*
- Anti-inflamatórios não-esteroides: pode diminuir o efeito anti-hipertensivo da losartana e aumentar o risco de insuficiência renal, por interferir na síntese de prostaglandinas vasodilatadoras e natriuréticas. Monitorar a função renal e os níveis pressóricos.
- Fluconazol: pode diminuir o efeito anti-hipertensivo da losartana por diminuir a sua conversão em seu metabólito ativo E-3174. Monitorar os níveis pressóricos do paciente, de forma contínua.
- Inibidores da enzima conversora de angiotensina II: pode aumentar o risco de hipotensão, síncope, hipercalemia e insuficiência renal aguda. Se a coadministração for necessária, monitorar cuidadosamente a pressão arterial, função renal e eletrólitos.
- Lítio: pode aumentar o risco de toxicidade do lítio (fraqueza, tremores, sede excessiva, confusão), devido ao aumento da reabsorção renal do lítio. Se a coadministração for necessária, monitorar os níveis plasmáticos do lítio e o desenvolvimento de sua toxicidade.
- Rifampicina: pode diminuir o efeito anti-hipertensivo da losartana, por aumentar o metabolismo do fármaco e de seu metabólito ativo E3174. Monitorar os níveis pressóricos do paciente e ajustar a dose de losartana, se necessário e tolerado pelo paciente.

#### **Orientações aos pacientes** <sup>4,3</sup>

- Informar ao paciente os efeitos adversos mais importantes e orientá-lo a relatar qualquer sinal ou sintoma desagradável durante o tratamento.
- Medicamento não recomendado durante a gravidez. Orientar substituição.
- Orientar a paciente que ela não deve amamentar se estiver usando losartana.
- Orientar que este medicamento não deve ser

usado por crianças com menos de 6 anos de idade.

- Aconselhar os pacientes a não usar suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio sem consultar um médico.
- Informar ao paciente que existem interações medicamentosas significativas para este medicamento e que ele deve consultar um profissional de saúde antes de usar outros medicamentos, incluindo fitoterápicos, produtos naturais e medicamentos isentos de prescrição.
- Informar que a losartana deve ser tomada com água, com ou sem alimentos.

#### **Aspectos farmacêuticos** <sup>4,6</sup>

- Armazenar em temperatura ambiente, entre 15 °C e 30 °C, proteger do calor, da luz e umidade.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: D
- Comentário: Antagonistas dos receptores da angiotensina II podem causar embriofetotoxicidade e devem ser evitados durante a gravidez, exceto se o uso for essencial para a mãe, como em situações de risco de vida. Losartana pode causar falência renal, anúria, hipotensão, oligodrâmnio, hipoplasia de crânio e morte fetal e neonatal. Se a gravidez for detectada, descontinuar o medicamento o mais rápido possível.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Não se sabe se este medicamento é distribuído no leite materno. Risco ao lactente não pode ser descartado. Devido à falta de informação de segurança e risco potencial de efeito adverso, recomenda-se avaliar o risco benefício e descontinuar o medicamento ou a amamentação, após considerar a importância do medicamento para a lactante.

### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Recomenda-se reduzir a dose inicial para 25 mg/dia. Evitar o uso em insuficiência hepática grave. Uso em dose fixa combinada com hidroclorotiazida não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática.

### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: Usar com cautela em paciente com insuficiência renal, pois pode ocorrer disfunção renal, incluindo insuficiência renal aguda, aumento do risco de doença renal crônica, estenose da artéria renal, insuficiência cardíaca congestiva grave ou depleção de volume. Pode ser necessário descontinuar tratamento ou reduzir a dose inicial para 25 mg/dia e ajustar conforme a resposta clínica.

### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Não há diferença substancial na eficácia e segurança do uso deste medicamento, em monoterapia ou em combinação fixa com hidroclorotiazida, em comparação com adultos jovens. Entretanto, os efeitos adversos são mais frequentes em idosos. Recomenda-se usar doses iniciais menores, principalmente em pacientes com mais de 75 anos.

### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: hipertensão arterial sistêmica. 1st ed. Disponível em: <http://dab.saude.gov.br/portaldab/biblioteca.php?conteudo=publicacoes/cab37>. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. p. 128.
- 3 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 5 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 6 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico da Anvisa. Informação do produto. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp). 2017.

## **81. *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek (ESPINHEIRA-SANTA)**

### **Apresentações <sup>1</sup>**

- Cápsula, tintura, suspensão oral e emulsão oral contendo 60 mg a 90 mg de taninos totais expressos em pirogalol (dose diária)

### **Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde <sup>2</sup>**

- Coadjuvante no tratamento de gastrite e úlcera gastroduodenal.

- Dispepsia.

### **Contraindicações <sup>3</sup>**

- Crianças menores de 12 anos.
- Gravidez (ver apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).

### **Precauções <sup>3</sup>**

- Usar com cuidado nos casos de:

- Realização de exames de medicina nuclear: suspender o uso.

### Esquemas de administração <sup>3</sup>

#### Crianças e adultos

- *Coadjuvante no tratamento de gastrite e úlcera gastroduodenal; dispepsia*: 12 anos ou mais: 60 mg a 90 mg de taninos totais expressos em pirogalol, por via oral, divididas em 2 a 3 vezes ao dia.

Importante verificar a concentração do marcador (taninos totais expressos em pirogalol) presente na apresentação, para que seja administrada a dose diária preconizada (IN 02/2014; RENAME, 2017).

#### Efeitos adversos <sup>3</sup>

- Hipersensibilidade.
- Vômitos, cólicas intestinais e diarreia.
- Sensação de boca seca, náusea e gastralgia.

#### Interações medicamentosas <sup>4</sup>

- Não foram encontradas interações medicamentosas que atendessem aos critérios pré-estabelecidos para este formulário.

#### Orientações aos pacientes <sup>3</sup>

- Orientar os pacientes a utilizar o medicamento na dose recomendada.
- Instruir os pacientes a relatar sinais de hiper-

sensibilidade, vômitos, cólicas intestinais e diarreia.

- Orientar os pacientes a evitar uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento.

#### Apêndice A - Fármacos e gestação

- Comentário: Uso não recomendado em lactantes.

#### Apêndice B - Fármacos e amamentação

- Comentário: Uso não recomendado em lactantes.

#### Referências

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2017. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Memento Fitoterápico. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>. 2016.
- 3 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário de Fitoterápicos Farmacopeia Brasileira - 1a edição - Primeiro Suplemento. Disponível: <http://portal.anvisa.gov.br>. 2018.
- 4 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 82. MEDROXIPROGESTERONA, ACETATO

#### Apresentações <sup>1</sup>

- Suspensão injetável 50 mg/mL e 150 mg/mL.
- Comprimido 10 mg.

#### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde <sup>2,3,4,5,6</sup>

- Endometriose.
- Leiomioma de útero.

- Síndrome de ovários policísticos.
- Amenorreia secundária.
- Contracepção.
- Síndrome de Turner.

#### Outras indicações <sup>7,8</sup>

- Neoplasia de endométrio.



### **Contraindicações** <sup>8,9</sup>

- Conhecida reação anafilática ou angioedema à medroxiprogesterona ou a qualquer componente da formulação.
- Histórico ou presença de tromboembolismo venoso e doenças arteriais (acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio).
- Trombose venosa profunda ou embolia pulmonar atual ou passada.
- Distúrbios tromboembólicos, tromboflebite ativa ou doença vascular cerebral.
- Histórico, suspeita ou presença de tumores malignos de mama ou em órgãos genitais.
- Suspeita de neoplasia dependente de estrogênio ou progesterona.
- Porfiria aguda.
- Hemorragia vaginal não diagnosticada.
- Suspeita de gravidez ou gravidez confirmada.
- Crianças antes da menarca.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver apêndice A).
- Insuficiência hepática (ver apêndice C).

### **Precauções** <sup>7,8</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Pacientes com risco de tromboembolismo;
  - Condições que podem piorar com a retenção de fluidos;
  - Depressão da função suprarrenal;
  - Asma, depressão, convulsões, epilepsia, enxaqueca, diabetes, hiperlipidemia, disfunções cardíacas, hipertensão, distúrbios oftálmicos e lúpus eritematoso;
  - Pacientes com hipoparatiroidismo;
  - Ocorrência de pancreatite;
  - Porfiria;
  - Ocorrência de perda súbita parcial ou completa da visão, papiledema ou lesões vasculares da retina;
  - Distúrbios de sangramento menstrual;

- Climatério (sinais e sintomas do climatério podem ser mascarados).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).
- Insuficiência renal (ver apêndice D).

### **Esquemas de administração** <sup>7,3,4,5,6,8</sup>

#### **Adultos**

- *Endometriose*: 10 mg, por via oral, três vezes ao dia, durante 3 a 6 meses, ou 150 mg, por via intramuscular, iniciando a primeira injeção até o 5º dia do ciclo menstrual e as injeções subsequentes com intervalo de 12 a 13 semanas (intervalo máximo entre as aplicações é de 91 dias).
- *Leiomioma de útero*: 2,5 mg a 10 mg, por via oral, durante o uso de análogo do hormônio liberador de gonadotrofina.
- *Síndrome de ovários policísticos*: 10 mg, por via oral, uma vez ao dia, durante 10 a 12 dias do ciclo.
- *Síndrome de Turner*: 5 a 10 mg, por via oral, dos dias 20 a 30 do ciclo menstrual.
- *Amenorreia secundária*: 5 mg a 10 mg, por via oral, durante 5 a 10 dias, iniciando em qualquer período do ciclo menstrual. Repetir por três ciclos em amenorreia secundária.
- *Contracepção*: 150 mg, por via intramuscular ou subcutânea, até o 5º dia do ciclo menstrual, repetidos a cada 3 meses.
- Nota: Após o parto, a administração deve ser realizada até o 5º dia posterior ao nascimento ou, em caso de amamentação, até 6 semanas.
- *Neoplasia de endométrio*: 400 mg a 1000 mg, por via intramuscular, uma vez por semana. Quando houver melhora clínica e na estabilização da doença, usar dose de manutenção de 400 mg, por via intramuscular, uma vez ao mês.

#### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes** <sup>8</sup>

- Biodisponibilidade: 0,6% a 10%. Absorção oral é aumentada na presença de alimentos.

- Duração do efeito contraceptivo é de 3 meses ou mais, por via intramuscular.
- Pico de concentração: entre 2 e 4 horas, por via oral e aproximadamente 3 semanas, por via intramuscular.
- Ligação a proteínas plasmáticas: 86% a 90%.
- Extensivamente metabolizado no fígado via citocromo P450.
- Eliminado pelos rins.
- Meia-vida de eliminação: 12 a 17 horas, pela via oral; 50 dias, pela via intramuscular.

### Efeitos adversos<sup>8</sup>

- Amenorreia (até 68%), irregularidades menstruais (8,2%), sangramento (7%), retardo no retorno da fertilidade, mastalgia, redução da libido (5,5%), descarga vaginal (2,9%), dismenorreia (1,7%) e vaginite (1,2%).
- Ganho de peso (37,7%), galactorreia (3,6%), hipercalcemia, câncer de mama, síndrome de Cushing, diminuição da tolerância à glicose, alteração dos níveis lipídicos.
- Cefaleia (9% a 16,5%), tontura (até 5,6%), aracnoidite, astenia (4,2%), insônia (1% a 5%), convulsões e sonolência.
- Dor abdominal (até 11,2%), náusea (3,3%) e inchaço abdominal (2,3%). Aumento do risco de fraturas, redução da densidade mineral óssea (5%), osteoporose, câibra nas pernas (3,3%), dor nas costas (2,2%) e artralgia (1%).
- Nervosismo (10,8%), depressão (1% a 5%), euforia.
- Acne e alopecia (1% a 5%), reações no local da injeção (5%), prurido, exantema e urticária.
- Câimbra (3,7%), dor lombar (2,2%), artralgia (1%), diminuição da densidade mineral óssea, fratura óssea, osteoporose.
- Edema (2,2%) e dilatação cardíaca.
- Fadiga (1% a 5%).
- Trombose venosa profunda, embolia pulmonar e tromboflebite.
- Icterícia obstrutiva, aumento das enzimas hepáticas e icterícia.
- Perda de visão.

### Interações medicamentosas<sup>8</sup>

- *Associações contraindicadas*
  - Ácido tranexâmico tem o uso concomitante com acetato de medroxiprogesterona contraindicado devido ao risco de eventos trombóticos, especialmente em pacientes obesas, fumantes e com idade superior a 35 anos.
- *Interações de moderadas a graves*
  - Alprazolam: pode ter seu risco de toxicidade aumentado pela inibição do metabolismo hepático. Monitorar o aumento da resposta ao benzodiazepínico.
  - Barbitúricos, bosentana, griseofulvina, oxcarbazepina, fenitoína, rifampicina, erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*) e topiramato: pode resultar na diminuição da concentração plasmática da medroxiprogesterona, reduzindo sua eficácia. Caso o uso concomitante seja necessário, deve-se utilizar outro método contraceptivo não hormonal durante o tratamento.
  - Betametasona e prednisolona: o uso conjunto da betametasona ou da prednisolona com a medroxiprogesterona pode resultar em um risco aumentado de efeitos adversos do corticoide (reações neuropsiquiátricas, distúrbios hidroeletrólíticos, hipertensão, hiperglicemia). Monitorar os efeitos adversos e ajuste de dose da betametasona ou da prednisolona, caso necessário.
  - Carbamazepina: diminuição da concentração plasmática da medroxiprogesterona. Orientar para a utilização de método contraceptivo alternativo e/ou adicional durante o tratamento.
  - Ciclosporina: O uso concomitante dos medicamentos aumenta o risco de toxicidade da ciclosporina (disfunção renal, colestase,

parestesia). Monitorar os níveis séricos da ciclosporina e a resposta clínica ao tratamento.

- Fosamprenavir: pode elevar os níveis hormonais e aumentar os níveis das transaminases hepáticas. Recomendar que a paciente e seu parceiro utilizem métodos de contracepção não hormonal (preservativos, DIU, diafragma).
- Varfarina: pode resultar na diminuição ou aumento da eficácia do anticoagulante. Monitorar o tempo de protrombina ou o Coeficiente Internacional Normalizado (RNI).

### **Orientações às pacientes<sup>8,9</sup>**

- Discutir com a paciente sobre a possibilidade de diminuição da densidade mineral óssea e a possibilidade de perda óssea irreversível, principalmente em tratamento a longo prazo. Informar que o medicamento não deve ser utilizado por mais de 2 anos.
- Orientar a paciente a procurar ajuda profissional sempre que for utilizar um novo medicamento e incentivar a utilização de outro método contraceptivo quando utilizar medicamentos que interagem com medroxiprogesterona.
- Aconselhe a paciente a praticar sexo seguro, incluindo o uso de preservativos.
- Informar a paciente para comunicar seu médico ou médica quaisquer alterações no tecido mamário, como nódulos, dor, aumento ou sensibilidade dos mamilos.
- Alertar a paciente que, em caso de o intervalo entre as aplicações da forma injetável ultrapassar 3 meses e 14 dias, a hipótese de gravidez deve ser excluída antes de efetuar a próxima administração, e um método de contracepção alternativo deverá ser utilizado durante os 7 dias posteriores.
- Alertar as pacientes sobre possíveis irregularidades menstruais e um potencial atraso no

retorno da fertilidade após a suspensão do uso do medicamento.

### **Aspectos farmacêuticos<sup>8</sup>**

- Armazenar ao abrigo da luz e umidade em temperatura ambiente, de 15 a 30 °C, evitando locais de calor excessivo e oscilações contínuas de temperatura.

### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: X
- Comentário: Contraindicado em mulheres grávidas ou que possam vir a engravidar. Embora não tenha sido feita uma associação clara entre medroxiprogesterona e hipospadias, fússão labial e aumento do clitóris, existe um risco aumentado dessas condições em crianças cujas mães foram expostas ao acetato de medroxiprogesterona durante o primeiro trimestre de gravidez. As propriedades de relaxantes uterinas dos progestágenos podem atrasar os abortos espontâneos de óvulos defeituosos, colocando essas mulheres em maior risco de complicações.

### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: O acetato de medroxiprogesterona é distribuído no leite materno em pequenas concentrações. Entretanto, não foram relatados efeitos adversos nos lactentes. Sugere-se que medroxiprogesterona seja utilizada com segurança dentro de 6 semanas após o parto, apesar de algumas evidências já evidenciarem um prazo menor, uma vez que os medicamentos não mostraram afetar a quantidade de leite materno ou a duração da lactação.

### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Contraindicado em pacientes com disfunções ou doenças hepáticas. A me-

droxiprogesterona é amplamente metabolizada pelo fígado. Diminuir a dose em pacientes com cirrose alcoólica. Interromper o uso se houver manifestação ou suspeita de ocorrência de hepatite. A formulação injetável não deve ser usada em mulheres com doença hepática grave.

#### Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal

- Comentário: Usar com cautela, pois seu uso pode causar retenção de fluidos orgânicos.

#### Referências

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria conjunta SAS/SCTIE/MS no 15, de 9 de maio de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome de Turner. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>. 2018.
- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos da Atenção Básica: Saúde das Mulheres. Disponível em: [http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/protocolo\\_saude\\_mulher.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/protocolo_saude_mulher.pdf). 2016. p.230.
- 4 Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS no 11 de 31 de outubro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Leiomioma de Útero. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/PCDT-Leiomio-ma\\_31\\_10\\_2017.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/PCDT-Leiomio-ma_31_10_2017.pdf). 2017.
- 5 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 879, de 12 de Julho de 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Endometriose. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/pcdt\\_endometriose\\_2016.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/pcdt_endometriose_2016.pdf). 2016.
- 6 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 1.321, de 25 de novembro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Síndrome de Ovários Policísticos e Hirsutismo/Acne. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/03/pcdt-sindr-ovarios-polic-hirsutism-o-acne-livro-2013.pdf>. 2013.
- 7 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 8 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 9 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 83. METFORMINA, CLORIDRATO

#### Apresentações <sup>1</sup>

- Comprimidos 500 mg e 850 mg.

#### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde <sup>2,3</sup>

- Diabetes mellitus tipo 2.
- Síndrome de ovários policísticos.

### **Contraindicações** 4, 5, 6

- Hipersensibilidade ao cloridrato de metformina ou a qualquer componente da formulação.
- Cetoacidose.
- Insuficiência renal – taxa de filtração glomerular inferior a 30 mL/minuto/1,73m<sup>2</sup> (ver Apêndice D).

### **Precauções** 5, 6, 7

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Hipoglicemia;
  - Diminuição das concentrações séricas de vitamina B12;
  - Desidratação, consumo excessivo de álcool, anestesia geral e condições que aumentem o risco de hipóxia tecidual como sepse, insuficiência respiratória, infarto do miocárdio recente ou insuficiência cardíaca (risco de acidose láctica;
  - Administração concomitante com contrastes radiológicos iodados (suspender o uso durante e até 48 horas após o procedimento).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).
- Insuficiência hepática (ver apêndice C).
- Insuficiência renal - avaliar a função renal antes do início do tratamento e, posteriormente, pelo menos uma vez ao ano (ver apêndice D).
- Cuidado com idosos, especialmente acima de 80 anos (é maior o risco de acidose láctica pela redução da função renal) (ver apêndice E).
- A segurança e eficácia não estão estabelecidas em crianças com idade inferior a 10 anos para o comprimido de liberação imediata e inferior a 17 anos para o comprimido de liberação prolongada.

### **Esquemas de administração** 2, 3, 5, 6, 7, 8

#### **Crianças**

- *Diabetes mellitus tipo 2*: 10 a 16 anos: dose ini-

cial de 500 mg do comprimido de liberação imediata, por via oral, duas vezes ao dia, com as refeições. Se necessário, elevar a dose semanalmente, com a inclusão de um comprimido, até a dose máxima recomendada de 2.000 mg/dia, fracionada em duas administrações.

#### **Adultos**

- *Diabetes mellitus tipo 2*: Dose inicial de 500 mg do comprimido de liberação imediata, por via oral, duas vezes ao dia, com as refeições. Alternativamente, 850 mg, por via oral, uma vez ao dia, com uma refeição. Se necessário, elevar a dose semanalmente para a apresentação de 500 mg ou a cada duas semanas para apresentação de 850 mg, com a inclusão de um comprimido. A dose máxima recomendada é de 2.550 mg/dia, fracionada em duas a três administrações.
- *Síndrome de ovários policísticos*: Dose inicial: 425 mg ou 500 mg, por via oral, no jantar. Aumentar 425 mg ou 500 mg por semana até o máximo de 1.700 a 2.550 mg/dia. Dividir a dose em 2 ou 3 vezes ao dia para melhorar a tolerância.

#### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes** 6, 5

- Biodisponibilidade: 50% a 60%. A presença de alimentos atrasa ligeiramente e diminui a absorção do comprimido de liberação imediata e aumenta a extensão de absorção do comprimido de liberação prolongada.
- Ligação às proteínas plasmáticas é negligenciável.
- Volume de distribuição de 654 L ± 358 L.
- Depuração renal de 450 a 540 mL/minuto.
- Meia-vida de eliminação: aproximadamente 6 horas.
- Pico de concentração: 1 a 3 horas (comprimido de liberação imediata), 7 horas (comprimido de liberação



- prolongada) e 1 a 2 horas (gestantes e pós-parto).
- Efeito máximo ocorre dentro de 2 semanas.
- Eliminação: 90% renal.
- Dialisável.

### Efeitos adversos <sup>6</sup>

- Acidose lática (rara), anorexia, hipoglicemia, redução na absorção de vitamina B12 (7% a 17,4%).
- Líquen plano, erupção cutânea.
- Síndrome da má absorção, diarreia (9,6% a 53,2%), flatulência (12,1%), desconforto abdominal (6,7%), indigestão (7,1%), náuseas (6,7% a 25,5%), vômitos (até 25,5%).
- Anemia hemolítica, desordens na coagulação.
- Hepatite colestática, hepatite, aumento das enzimas hepáticas.
- Encefalopatia, tontura, astenia (9,2%), dor de cabeça (5,7%).
- Exacerbação da insuficiência cardíaca.

### Interações medicamentosas <sup>6</sup>

- *Associações contraindicadas*
- Iobitridol: risco de acidose lática e falência renal aguda. O uso simultâneo é contraindicado. Interromper tratamento se houver necessidade de exames radiológicos com administração intravenosa de contrastes radiológicos iodados; restabelecer tratamento após normalização da função renal.
- *Interações de moderadas a graves:*
- Bloqueadores beta-adrenérgicos: podem alterar o metabolismo glicêmico causando hiperglicemia, hipoglicemia e hipertensão. Se a associação for necessária, monitorar a glicose sanguínea periodicamente.
- Bloqueadores cardioprevalentes oferecem menor risco de distúrbios glicêmicos e de mascaramento dos sintomas de hipoglicemia.
- Glucomanana: risco de redução da absorção

do cloridrato de metformina. Administrar os medicamentos em diferentes períodos do dia.

- Dolutegravir, vandetanibe, rifampicina e ranolazina: uso concomitante pode resultar em aumento da exposição ao cloridrato de metformina. Monitorar o surgimento de efeitos adversos associados e avaliar a redução da dose.
- Goma Guar: uso concomitante pode resultar em redução da eficácia do cloridrato de metformina. Administrar os medicamentos com pelo menos 6 horas de intervalo.
- Inibidores de monoamina oxidase (IMAO): podem estimular secreção de insulina provocando hipoglicemia, depressão do sistema nervoso central e vertigens. Monitorar glicose sanguínea quando um IMAO for adicionado ou retirado da terapia. Avaliar redução da dose do cloridrato de metformina.
- Plantas como Psyllium (nome utilizado em inglês para designar algumas espécies do gênero *Plantago*; no Brasil, espécies deste gênero são conhecidas como tansagem), melão-de-são-caetano (*Momordica charantia*) e feno-grego (*Trigonella foenum-graecum*) ou produtos derivados: podem aumentar o risco de hipoglicemia. Se a associação for necessária, monitorar a glicose sanguínea periodicamente.

### Orientações aos pacientes <sup>5,6</sup>

- Orientar que os comprimidos devem ser utilizados com as refeições para reduzir os sintomas gastrointestinais e os comprimidos de liberação prolongada com a refeição da noite.
- Orientar para manter uma ingestão de água adequada a fim de prevenir o aparecimento de disfunção renal.
- Alertar para a possibilidade de efeitos adversos, tais como diarreia, indigestão, flatulência, náuseas, vômitos, hiper ou hipoglicemia e astenia.
- Instruir o paciente para relatar sinais / sinto-

mas de acidose láctica (náuseas, vômitos, dor abdominal, taquipnéia).

- Reforçar a necessidade de evitar a ingestão de bebida alcoólica.
- Reforçar para a importância de realizar atividades físicas e uma alimentação adequada.
- Instruir o paciente para notificar o uso do cloridrato de metformina aos profissionais de saúde antes da realização de exames radiológicos com administração intravenosa de contrastes radiológicos iodados.
- Orientar o paciente sobre a necessidade de fazer exames laboratoriais regularmente, incluindo glicemia sanguínea.

#### **Aspectos farmacêuticos <sup>6</sup>**

- Manter ao abrigo de luz e à temperatura ambiente, de 15 a 30 °C.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: B
- Comentário: Não se sabe se o fármaco atravessa a placenta. Evidência limitada sugere que este medicamento não aumenta o risco de anomalias congênitas quando utilizado em mulheres grávidas. Devido à falta de informação de segurança, recomenda-se avaliar o risco benefício e usar o fármaco na gravidez, somente se claramente necessário.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Distribuído em pequenas quantidades no leite materno. Risco ao lactente não pode ser descartado. Recomenda-se avaliar o risco benefício e descontinuar o medicamento ou a amamentação, após considerar a importância do medicamento para a lactante.

#### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Evitar o uso em pacientes com

evidência clínica ou laboratorial de insuficiência hepática devido ao risco aumentado de acidose láctica.

#### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: Contraindicado em pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 30 mL/minuto/1,73 m<sup>2</sup>. Não é recomendado como terapia inicial em pacientes com TFG inferior a 45 mL/minuto/1,73 m<sup>2</sup>.

#### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Usar com cautela. Monitorar a função renal periodicamente e possibilidade de hipoglicemia. Dose conservadora recomendada. Em pacientes com 80 anos ou mais, não iniciar terapia a menos que a disfunção renal seja descartada.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Cadernos de Atenção Básica - Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus. Disponível em: [http://189.28.128.100/dab/docs/portal-dab/publicacoes/caderno\\_36.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/portal-dab/publicacoes/caderno_36.pdf). 2013.
- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 1.321, de 25 de novembro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Síndrome de Ovários Policísticos e Hirsutismo/Acne. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/03/>

- pcdt-sindr-ovarios-polic-hirsutism o-acne-livro-2013.pdf. 2013.
- 4 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
  - 5 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
  - 6 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
  - 7 Stuart, MC., Kouimtzi, M. Hill S. WHO Model Formulary 2008. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16879e/s16879e.pdf>. 2008.
  - 8 World Health Organization. WHO Model Formulary for Children. Disponível em: 2010.

## 84. METILDOPA

### Apresentação <sup>1</sup>

- Comprimido 250 mg.

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde <sup>2</sup>

- Hipertensão arterial sistêmica.

### Contraindicações <sup>3,4</sup>

- Porfiria aguda.
- Depressão.
- Feocromocitoma.
- Terapia atual com inibidores da MAO.
- Hipersensibilidade a metildopa ou a qualquer componente do produto.

### Precauções <sup>3,5,4</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Histórico de depressão;
  - Teste de Coombs positivo. Risco de anemia hemolítica;
  - Pacientes com doença cerebrovascular bilateral grave.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).
- Insuficiência hepática (ver apêndice C).
- Insuficiência renal (ver apêndice D).
- Idosos (ver apêndice E).

### Esquemas de administração <sup>2,4</sup>

#### Adultos

- Iniciar com 250 mg, por via oral, 2 a 3 vezes ao dia. Pode ser ajustado com intervalos de pelo menos 2 dias para 500 mg a 2 g/dia, por via oral, dividida em 2 a 4 administrações. Dose máxima: 3 g/dia.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>4</sup>

- Absorção oral: 25% a 50%.
- A resposta terapêutica tem início entre 3 a 6 horas.
- A duração da ação é de 24 a 48 horas.
- Volume aparente de distribuição: 0,6L/kg.
- Metabolizado no fígado (50%).
- Metabólitos ativos: mono-o-sulfato e 3-metoxi-metildopa.
- Eliminado pelos rins (70%) e fezes (30% a 50%).
- Meia vida de eliminação (1,7 horas).

### Efeitos adversos <sup>4</sup>

- Disfunção erétil (14% a 36%), dificuldade para ejacular (7% a 19%), diminuição da libido (7% a 14%), amenorria.
- Tontura (15%), cefaleia (9%), astenia, sonolência, convulsão.

- Anemia hemolítica (1% a 5%), anemia aplás-tica, leucopenia, linfoma maligno, neutropenia, trombocitopenia.
- Exacerbação da angina, bradicardia, insufi-ciência cardíaca congestiva, edema, hiperten-são, hipotensão, doença vascular periférica, vasculite.
- Alopecia, dermatite, fotossensibilidade, exan-tema, necrólise epidérmica tóxica.
- Porfíria intermitente aguda, galactorreia, gi-necomastia, hiperprolactinemia, síndrome de secreção inadequada de hormônio antidiurético.
- Colite, constipação, diarreia, síndrome da má absorção, náusea, pancreatite, fibrose
- retroperitoneal, estomatite, escurecimento da língua, vômito, xerostomia.
- Hepatotoxicidade, icterícia.
- Descoloração da urina, nefrolitíase.
- Colite alérgica, reação de hipersensibilidade.
- Artralgia, mialgia.
- Exotropia, ceratite.
- Delirium, depressão, pesadelos.

#### **Interações medicamentosas <sup>4</sup>**

- *Associações contraindicadas*
  - Inibidores da Monoamina Oxidase (por exemplo: selegilina, linezolida) têm o uso concomitante com metildopa contraindicado devido risco de em crise hipertensiva (dor de cabeça, palpitação, rigidez de nuca).
- *Interações de moderadas a graves:*
  - Pseudoefedrina: pode resultar em perda de controle da pressão arterial e urgência hiper-tensiva. Monitorar pacientes para perda de efeito anti-hipertensivo. Descontinuar a pseu-doefedrina se a hipertensão ocorrer. Em casos graves, a administração de fentolamina pode ser necessária.
  - Ferro: pode resultar em diminuição da eficá-cia metildopa. A administração concomitante

de metildopa e ferro não é recomendada.

- Fenilpropanolamina: pode resultar em hiper-tensão. Simpaticomiméticos devem ser evita-dos em pacientes que receberam metildopa.
- Timolol, sotalol, alprenolol, bisoprolol: pode resultar numa resposta hipertensiva exagera-da, taquicardia ou arritmias durante o esforço físico ou exposição a catecolaminas exógenas. Monitorar a pressão arterial cuidadosamente durante o uso concomitante, especialmente durante o estresse fisiológico excessivo ou uso de catecolaminas exógenas tais como fenil-propanolamina.

#### **Orientações aos pacientes <sup>4</sup>**

- Aconselhar os pacientes a evitar atividades que exijam alerta mental ou coordenação até que o efeito seja estabelecido, uma vez que este fármaco pode causar sedação ou tontu-ras.
- Alertar o paciente que a metildopa pode cau-sar ginecomastia, obstipação, diarreia, náu-seas, vômitos, dor na língua, coloração ne-gra da língua, xerostomia, artralgia, mialgia, astenia, dor de cabeça, ansiedade, depressão, transtorno de ansiedade, amenorréia, impo-tência, congestão nasal, ou febre.
- Instruir paciente para relatar sinais e sintomas de um efeito cardíaco adverso, tais como an-gina, bradicardia, hipotensão ou insuficiência cardíaca congestiva.
- Orientar o paciente a relatar sinais e sintomas de disfunção hepática ou pancitopenia.
- Alertar o paciente a não interromper subita-mente o tratamento.
- Instruir o paciente que não deve usar trata-mento com inibidores da MAO concomitante.
- Alertar o paciente a informar o médico sobre terapia concomitante existente ou prevista, in-cluindo medicamentos isentos de prescrição, bem como quaisquer doenças concomitantes.

**Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: B
- Comentário: Atravessa a placenta. A metildopa é considerada a droga de primeira escolha no tratamento de hipertensão leve a moderada na gravidez devido à falta de efeitos adversos. Não é teratogênica e mantém a perfusão uterina.

**Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Distribuída no leite materno. Usar com cautela e monitorar potenciais efeitos sistêmicos do fármaco, como diminuição da respiração, pressão arterial ou o estado de alerta em lactentes, principalmente prematuros.

**Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Contraindicada em pacientes com doença hepática ativa, incluindo hepatite e cirrose ou desordem hepática prévia associada ao uso de metildopa. Usar com cautela em pacientes com história de doença ou disfunção hepática.

**Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: “O intervalo de dose deve ser aumentado conforme a taxa de filtração glomerular (TFG):
- TFG maior que 50 mL/minuto: dose recomendada a cada 8 horas;

- TFG entre 10 e 50 mL/minuto: a cada 8 a 12 horas;
- TFG menor que 10 mL/minuto: a cada 12 a 24 horas.

**Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Evite o uso em idosos devido ao maior risco potencial de efeitos adversos do sistema nervoso central, bradicardia, hipotensão ortostática e síncope. Não recomendado como tratamento de rotina para hipertensão.

**Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Cadernos de Atenção Básica - Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus. Disponível em: [http://189.28.128.100/dab/docs/portal-dab/publicacoes/caderno\\_36.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/portal-dab/publicacoes/caderno_36.pdf). 2013.
- 3 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 4 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

**85. METOCLOPRAMIDA, CLORIDRATO****Apresentações<sup>1</sup>**

- Comprimido 10 mg.
- Solução oral 4 mg/mL.
- Solução injetável 5 mg/mL.

**Indicações<sup>2,3,4</sup>**

- Prevenção de náuseas e vômitos induzidos por antineoplásicos.
- Prevenção de náuseas e vômitos no pós-operatório.



- Gastroparesia por diabetes mellitus.
- Doença do refluxo gastroesofágico.
- Procedimento de intubação e procedimento radiográfico de trato gastrointestinal alto.

### **Contraindicações** <sup>2, 4, 5</sup>

- Hipersensibilidade à metoclopramida.
- Hemorragia, obstrução ou perfuração gastrointestinal.
- Feocromocitoma (aumenta o risco de crise hipertensiva).
- História de epilepsia e outros distúrbios convulsivos.
- Três a quatro dias após cirurgia gastrointestinal.
- Uso concomitante de fármacos associados a efeitos extrapiramidais, como fenotiazinas e butirofenonas.
- A segurança e eficácia da metoclopramida não estão bem estabelecidas para crianças, exceto para facilitar intubação no intestino delgado. O uso de metoclopramida em crianças com idade inferior a 1 ano necessita de cuidado devido ao risco de ocorrência de reações extrapiramidais.

### **Precauções** <sup>5, 3, 4, 2</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Doença de Parkinson pré-existente. Pode exacerbar sintomas, que podem permanecer por 2 a 3 meses após interrupção;
  - Idosos, diabéticos, mulheres em uso de doses elevadas e pacientes com insuficiência renal. Risco de desenvolvimento da Doença de Parkinson e discinesia tardia. Evitar uso prolongado (mais de 12 semanas) e suspender a terapia;
  - Pacientes pediátricos e adultos jovens (menores que 30 anos). Risco aumentado para efeitos extrapiramidais, principalmente em doses elevadas. Geralmente ocorrem dentro de 24 a

48 horas após o início da terapia e desaparecem dentro de 24 horas após a interrupção do uso do medicamento;

- Síndrome neuroléptica maligna. Caracterizada por hipertermia, variação dos níveis de consciência, rigidez muscular e disfunção autonômica. Interromper imediatamente a terapia e iniciar medida de suporte;
  - Hipertensão; administração intravenosa pode liberar catecolaminas;
  - Depressão e ideação suicida;
  - Cirrose. Risco aumentado de retenção e sobrecarga de volume. Interromper se surgirem sintomas;
  - Pacientes com distúrbios de condução cardíaca e insuficiência cardíaca congestiva. Risco de retenção de líquidos. Interromper se surgirem sintomas;
  - Deficiência de citocromos-b5 redutase: risco de metemoglobinemia e/ou sulfemoglobine-mia (principalmente em neonatos);
  - Evitar uso em idosos, exceto se usado para gastroparesia. Risco de efeitos extrapiramidais, incluindo discinesia tardia, especialmente nos idosos frágeis;
  - Pode causar sonolência ou lentidão de reflexos. Não dirigir ou operar maquinário.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver Apêndice A).
  - Aleitamento materno (ver Apêndice B).
  - Insuficiência hepática (ver Apêndice C).
  - Insuficiência renal (ver Apêndice D).

### **Esquemas de administração** <sup>2, 3, 4</sup>

#### **Adultos**

- *Prevenção de náusea e vômito induzidos por antineoplásicos*: 10 a 40 mg, por via oral, antes da administração do antineoplásico de baixo potencial emético e depois, a cada 4 a 6 horas, conforme necessário, por até 5 dias.  
1 a 2 mg/kg, por infusão intravenosa, confor-

me o potencial emético do antineoplásico, 30 a 60 minutos antes da administração do antineoplásico, repetindo a cada 2 a 3 horas, por no máximo 5 administrações diárias.

- *Prevenção de náusea e vômito no pós-operatório*: 10 a 20 mg, por via intramuscular ou intravenosa, próximo ao término da cirurgia
- *Doença do refluxo gastroesofágico*: 10 a 15 mg, por via oral, 30 minutos antes de cada refeição e antes de dormir, até 4 vezes ao dia, por até 12 semanas. Em caso de sintomas intermitentes ou que ocorrem em momentos específicos do dia, administrar dose única de 20 mg.
- *Gastroparesia diabética*: 10 mg, por via oral ou parenteral (intramuscular ou intravenosa), 30 minutos antes de cada refeição e antes de dormir, até 4 vezes ao dia, por 2 a 8 semanas (via oral) ou por até 10 dias (por via parenteral).
- *Procedimento de intubação e procedimento radiográfico de trato gastrintestinal alto*: 10 mg, via intravenosa direta (velocidade de infusão entre 1 a 2 minutos), em dose única. Dose máxima: 20 mg por via intravenosa.
- Nota: Doses baixas (até 10 mg) de metoclopramida podem ser administradas por via intravenosa diretas sem diluição. A injeção direta deve ser realizada lentamente por 1 a 2 minutos e a infusão intravenosa por um período não inferior a 15 minutos. A administração rápida é associada com ansiedade e agitação transitória e intensa, seguida por sonolência.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>2</sup>

- Absorção rápida e quase completa.
- Início de ação oral: 30 a 60 minutos; intramuscular: 10 a 15 minutos; intravenosa: 1 a 3 minutos.
- Meia-vida eliminação: crianças: 4,1 a 4,5 h. Adultos: 5 a 6 horas. Duração de ação oral: 1 a 2 horas após dose única.

- Atenção: a farmacocinética de metoclopramida em crianças é irregular. O fármaco pode se acumular no plasma e atingir concentrações séricas em dobro após administração de doses múltiplas.

### Efeitos adversos <sup>5, 4, 2</sup>

- Retenção de fluidos, especialmente em pacientes com cirrose ou insuficiência cardíaca congestiva.
- Náusea (4,2% a 5,6%) e vômitos (1,4% a 2,1%).
- Astenia (10%), cefaleia (4,2% a 5,2%), sonolência (oral, 2,1% a 10%; IV, 70%), fadiga (2,1% a 10%), agitação (10%), insônia, confusão, vertigem, ansiedade.
- Acatisia, discinesia tardia, (condições de maior predisposição: idosos, diabéticos e mulheres; doses elevadas, infusões intravenosas rápidas ou uso prolongado por mais de 12 semanas).
- Reações extrapiramidais (até 30%); maior frequência em crianças e adultos jovens (15 a 19 anos) ou após administração intravenosa de altas doses do fármaco.
- Hiperprolactinemia, galactorreia, ginecomastia, alterações menstruais.
- Metemoglobinemia, especialmente com dose alta em neonatos e mais grave na deficiência de G6PD.
- Arritmia cardíaca reversível, anormalidades na condução cardíaca (efeitos menos comuns e mais relatados com uso da via intravenosa).
- Síndrome neuroléptica maligna, depressão (raras).

### Interações medicamentosas <sup>2</sup>

- *Associações contraindicadas*
- Venlafaxina e metoclopramida tem uso concomitante contraindicado devido ao risco de desenvolvimento de sintomas extrapiramidais ou síndrome neuroléptica maligna.

- *Interações de moderadas a graves:*
- Ciclosporina: risco de toxicidade pela ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia, neurotoxicidade). Evitar o uso concomitante. Monitorar o paciente e os níveis plasmáticos de ciclosporina, ajustando a dose conforme necessário.
- Didanosina: aumento das concentrações plasmáticas da didanosina. Monitorar o paciente quanto à toxicidade.
- Digoxina: metoclopramida reduz a absorção intestinal de digoxina e pode ocasionar redução dos níveis plasmáticos de digoxina. Monitorar o paciente para redução da resposta terapêutica.
- Isocarboxazida: aumento do risco de síndrome hipertensiva. Evitar uso concomitante. Se for inevitável, monitorar paciente. Interromper metoclopramida se houver rápido aumento na pressão arterial.
- Levodopa: redução da eficácia da metoclopramida. Aumento da biodisponibilidade da levodopa e da incidência de sintomas extrapiramidais. Evitar o uso concomitante.
- Linezolida: risco de síndrome serotoninérgica (hipertermia, hiperreflexia, mioclonia, disfunção cognitiva). Evitar uso concomitante com metoclopramida. Monitorar o paciente e considerar a descontinuação de um ou ambos os fármacos.
- Mivacúrio/suxametônio (succinilcolina): risco de bloqueio neuromuscular prolongado. Monitorar a função neuromuscular, recuperação lenta.
- Sertralina: risco de desenvolvimento de sintomas extrapiramidais. Monitorar manifestações de efeitos extrapiramidais como rigidez muscular de mandíbula e pescoço (torcer pescoço ou arquear coluna para trás).
- Tacrolimo: aumento da concentração do tacrolimo. Monitorar os níveis plasmáticos e

observar sinais de toxicidade (nefrotoxicidade, neurotoxicidade, hiperglicemia, hipopotassemia). Pode ser necessário reduzir a dose de tacrolimo.

- Tiopental: aumento do efeito hipnótico. Monitorar o grau de sedação do paciente. Pode ser necessário reduzir a dose.

### **Orientações aos pacientes <sup>2,4</sup>**

- Alertar para evitar atividades que requeiram atenção e coordenação motora.
- Alertar para a possibilidade de surgirem tremores, rigidez e outros sinais de transtorno extrapiramidal, discinesia tardia ou sintomas parkinsonianos, especialmente em crianças e idosos.
- Maior risco em pacientes em terapia prolongada ou regime de dose alta.
- Recomendar para não fazer uso de bebida alcoólica e outros depressores do SNC. Pode ocorrer aumento dos efeitos depressores.
- Alertar pacientes para risco do uso concomitante de medicamentos antidepressivos ou usados para tratamento de Parkinson.
- Orientar para administrar a formulação oral 30 minutos antes das refeições e ao deitar, ou como dose única antes da situação que provoca êmese.
- Orientar para administrar metoclopramida com estômago vazio e não repetir a dose se inadvertidamente ingerir com alimentos.

### **Aspectos farmacêuticos <sup>6</sup>**

- Armazenar à temperatura ambiente entre 15 e 30 °C. Metoclopramida é fotossensível e deve ser protegida da luz.
- Observar orientação específica do fabricante quanto à diluição, compatibilidade e estabilidade do produto.

### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: B

- Comentário: Atravessa a placenta. Administrar metoclopramida durante a gravidez somente se for claramente necessário. Monitorar sinais extrapiramidais e metemoglobinemia em neonatos.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Distribuído em pequenas quantidades no leite materno. Avaliar o risco benefício e usar com cautela.

#### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Em pacientes com cirrose, possível aumento do risco de retenção de líquidos e hipocalcemia. Descontinuar o uso se ocorrer retenção de líquidos ou sobrecarga volêmica, a qualquer momento durante a terapia. Necessário ajuste de dose em insuficiência hepática moderada a grave.

#### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: Usar com cautela. Depuração de creatina inferior a 40 mL/minuto: iniciar com 50% da dose recomendada e monitorar função renal. Aumentar ou reduzir a dose de acordo com a resposta ou a aceitação do fármaco. Aumento do risco de efeitos extrapiramidais.

#### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Usar com cautela ou evitar o

uso em pacientes idosos. Iniciar com a menor dose possível, devido ao risco aumentado de reações adversas como discinesia tardia, efeitos extrapiramidais, confusão mental e sedação exacerbada. Se ocorrer sintomas de Parkinson, descontinuar metoclopramida antes de iniciar terapia antiparkinsoniana.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 3 Klasco R. K. (Ed). Martindale. The Extra-Pharmacopoeia. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://www.portaldapesquisa.com.br/>. 2016.
- 4 EBSCO Healths. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 5 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 6 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico da Anvisa. Informação do produto. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp). 2017.

## **86. METOPROLOL, SUCCINATO**

#### **Apresentações <sup>1</sup>**

- Comprimidos de liberação prolongada 25 mg, 50 mg e 100 mg.

#### **Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde <sup>2</sup>**

- Hipertensão.
- Insuficiência cardíaca.

### **Outras indicações** <sup>3,4</sup>

- Angina crônica estável.
- Infarto agudo do miocárdio.

### **Contraindicações** <sup>5,3</sup>

- Hipersensibilidade ao succinato ou tartarato de metoprolol ou a qualquer outro componente da formulação.
- Choque cardiogênico.
- Insuficiência cardíaca descompensada.
- Bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º graus.
- Bradicardia grave.
- Síndrome do nó sinusal.
- Hipotensão.
- Doença arterial periférica grave.

### **Precauções** <sup>5,4,3</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Bloqueio atrioventricular de 1º grau;
  - Insuficiência cardíaca;
  - Asma, broncoespasmo, DPOC;
  - Diabetes mellitus;
  - Miastenia gravis;
  - Tireotoxicose, hipertireoidismo;
  - Feocromocitoma;
  - Procedimento cirúrgico e anestésico;
  - História de reações anafiláticas.
- Retirada abrupta pode exacerbar angina, infarto do miocárdio, arritmia ventricular e distúrbios da tireoide.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).
- Insuficiência hepática (ver apêndice C).
- Pacientes idosos (ver apêndice E).

### **Esquemas de administração** <sup>3,4</sup>

#### **Crianças**

- *Hipertensão*: 6 a 16 anos de idade: iniciar com 1 mg/kg/dia de succinato de metoprolol, por via oral, uma vez ao dia, até o máximo de 50

mg/dia. Ajustar a dose, se necessário, até o máximo de 2 mg/kg/dia (ou até 200 mg por dia), uma vez ao dia.

#### **Adultos**

- *Hipertensão*: Iniciar com 25 mg a 100 mg de succinato de metoprolol, por via oral, administradas uma vez ao dia ou divididas em duas administrações. A dose deve ser ajustada no mínimo semanalmente, se necessário. Dose de manutenção varia entre 100 a 200 mg por dia.
- *Insuficiência cardíaca congestiva*: Iniciar com 25 mg de succinato de metoprolol, para classe funcional II, por via oral, uma vez ao dia e, para classe funcional III, iniciar com 12,5 mg. Se necessário, dobrar a dose a cada 2 semanas até o máximo de 200 mg por dia. Ao sinal clínico de bradicardia, a dose deverá ser reduzida.
- *Angina crônica estável*: Iniciar com 100 mg de tartarato de metoprolol, por via oral, uma vez ao dia. Aumentar a dose gradualmente até o máximo de 400 mg por dia. Quando a resposta clínica for alcançada, mudar para a mesma dose diária de succinato de metoprolol.
- *Infarto agudo do miocárdio*: Iniciar com 25 mg a 50 mg de tartarato de metoprolol, por via oral, a cada 6 a 12 horas. Depois de 2 a 3 dias, mudar para succinato de metoprolol e ajustar a dose até o máximo de 200 mg por dia.

#### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes** <sup>3,4</sup>

- Absorção rápida e completa no trato gastrointestinal.
- Biodisponibilidade de 50% depois de efeito de primeira passagem pelo fígado.
- Pico de concentração: 1,5 a 2 horas.
- Ligação a proteínas plasmáticas: 12%.
- Metabolismo hepático (CYP2D6).
- Meia-vida de eliminação: 3 a 7 horas.



**Efeitos adversos**<sup>3</sup>

- Infarto agudo do miocárdio, doença arterial coronariana, angina, insuficiência arterial, insuficiência cardíaca, bloqueio atrioventricular (5,3%), bradicardia (2% a 15,9%), palpitações (1%), fenômeno de Raynaud, síncope, hipertensão, hipotensão (27,4%), edema periférico (1%), gangrena, claudicação intermitente.
- Eritema multiforme, psoríase, exantema (2% a 5%), alopecia.
- Hiperpotassemia, distúrbios da tireoide, dislipidemia, hipoglicemia, difícil controle glicêmico.
- Diarreia (2% a 5%).
- Agranulocitose.
- Hepatotoxicidade.
- Anafilaxia, lúpus eritematoso sistêmico.
- Miastenia gravis, artralgia.
- Estresse pós-traumático, vertigem (1,8%), tontura (1,8% a 10%), síndrome do túnel do carpo.
- Depressão (5%), transtorno psicótico, distúrbio do sono.
- Doença de Peyronie, disfunção erétil, redução da libido, disfunção sexual.
- Broncoespasmo (1%), dispneia (1% a 3%), chiado (1%).
- Fadiga (1% a 10%), síndrome de abstinência/retirada.

**Interações medicamentosas**<sup>3</sup>

- *Interações de moderadas a graves:*
- Antidiabéticos podem ter o seu efeito mascarado pelo metoprolol e causar hiperglicemia ou hipoglicemia. Aumentar a frequência da medida de glicemia (inclusive na eventual retirada do metoprolol), considerar ajuste de dose do hipoglicemiante, monitorar sinais e sintomas específicos.
- Anti-inflamatórios não esteroides, venlafaxina, erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, rifampicina: podem reduzir o efeito do metoprolol. Monitorar sinais e sintomas específicos.

Se necessário, ajustar a dose de metoprolol.

- Bloqueadores alfa-1 adrenérgicos e lidocaína podem ter o efeito/toxicidade aumentado pelo metoprolol. Monitorar sinais e sintomas específicos. Iniciar o alfa-bloqueador com dose menor que a usual, preferencialmente ao deitar. Monitorar pelo menos a cada 24 horas os níveis de lidocaína e ajustar a taxa de infusão, se necessário.
- Bloqueadores de canais de cálcio do tipo diidropiridínicos, citalopram, amiodarona, diltiazem, dronedarona, verapamil, inibidores da CYP2D6, dextropropoxifeno, telitromicina podem aumentar o efeito/toxicidade do metoprolol. Monitorar sinais e sintomas específicos. Monitorar função cardíaca, particularmente em pacientes predispostos a insuficiência cardíaca. Iniciar com dose baixa (dronedarona). Monitorar pacientes com doenças concomitantes como asma, diabetes e bronquite crônica (citalopram). Pode ser necessário ajuste de dose (diltiazem e inibidores da CYP2D6).
- Digoxina e deslanosídeo: aumento do risco de bradicardia e toxicidade digitalica. Monitorar frequência cardíaca e intervalo PR (eletrocardiograma).

**Orientações aos pacientes**<sup>3,4</sup>

- Orientar para ingerir com alimentos ou imediatamente após as refeições.
- Alertar para não interromper o uso deste medicamento abruptamente e limitar temporariamente a prática de atividade física logo após a descontinuação do tratamento.
- Advertir para evitar algumas atividades que exijam atenção (ex.: dirigir veículos e operar máquinas) até que os efeitos no indivíduo sejam conhecidos.

- Alertar para comunicar o uso do medicamento ao profissional de saúde antes de se submeter a cirurgias.
- Orientar para buscar um serviço de saúde no caso de sinais e sintomas de reações graves.
- Aconselhar diabéticos a monitorar cuidadosamente a glicemia.

### Aspectos farmacêuticos <sup>3</sup>

- Armazenar em recipiente bem fechado, entre 15 °C a 30 °C, protegido da luz e umidade.

### Apêndice A - Fármacos e gestação

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: Atravessa a placenta. As evidências disponíveis são inconclusivas ou inadequadas para determinar risco fetal quando utilizado em gestantes ou mulheres com potencial para engravidar. Usar na gravidez somente se os benefícios potenciais para a mãe justificarem os riscos para o feto. Monitorar sintomas de hipotensão, bradicardia, hipoglicemia e depressão respiratória em neonatos com mães que usaram metoprolol.

### Apêndice B - Fármacos e amamentação

- Comentário: Distribuído em baixas concentrações no leite materno. compatível com a amamentação, porém deve-se ter cautela e monitorar em lactentes sinais e sintomas de betabloqueadores, incluindo bradicardia, boca seca, diarreia ou obstipação após o início da terapia ou aumento da dose.

### Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática

- Comentário: Recomenda-se ter cautela e monitorar. Iniciar o tratamento com a menor dose possível e aumentar gradualmente.

### Apêndice E - Fármacos e idosos

- Comentário: Recomenda-se ter cautela e monitorar. Iniciar o tratamento com a menor dose possível e aumentar gradualmente.

### Referências

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2017. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: hipertensão arterial sistêmica. 1st ed. Disponível em: <http://dab.saude.gov.br/portaldab/biblioteca.php?conteudo=publicacoes/cab37>. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. p. 128.
- 3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 5 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.

## 87. METRONIDAZOL E BENZOILMETRONIDAZOL

### Apresentação <sup>1</sup>

- Benzoilmetronidazol: suspensão oral 40 mg/mL.
- Metronidazol: gel vaginal 100mg/g (10%), comprimidos 250 mg e 400 mg

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde <sup>2,3</sup>

- Infecções por bactérias anaeróbias (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Veillonella*, *Clostridium* – incluindo *Clostridium difficile*, *Fusobacterium* e *Bacteroides*, incluindo *Bacteroides fragilis*, *Gardnerella vaginalis* e *Campylobacter fetus*).
- Infecções por protozoários anaeróbios (*Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis* e *Balantidium coli*).
- Erradicação de *Helicobacter pylori* no tratamento de úlcera péptica (em combinação com outros antimicrobianos e antissecretóres).
- Tétano.

### Outras indicações <sup>4</sup>

- Infecção vaginal bacteriana.
- Infecção por *Blastocystis hominis*.

### Contraindicações <sup>4</sup>

- Associação com álcool ou produtos contendo propilenoglicol (efeito dissulfiram).
- Hipersensibilidade ao metronidazol, a qualquer outro fármaco nitroimidazol ou a parabenos.

### Precauções <sup>4,5</sup>

- Usar com cuidado nos casos:
  - Paciente com doenças do SNC;
  - História de discrasia sanguínea, utilizar com precaução;
  - Pacientes que utilizam os corticoides e em indivíduos predispostos a edema.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).
- Insuficiência hepática (ver Apêndice C).
- Insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Idosos (ver Apêndice E).

### Esquemas de administração <sup>2,5,4,3</sup>

#### Crianças

- **Infecções por bactérias anaeróbias:** Dose inicial 15 mg/kg, via intravenosa. Após 24 horas (de termo) ou 48 horas (prematuros), seguir com 7,5 mg/kg, a cada 12 horas, durante 7 dias (10 a 14 dias em infecções por *Clostridium difficile*).
- **Balantidíase:** 35 a 50 mg/kg/dia, via oral, dividida em 3 administrações, durante 5 dias.
- **Infecção vaginal bacteriana:**
  - Crianças com peso < 45 kg: 15 mg/kg/dia, via oral, divididas em 2 administrações, durante 7 dias. Dose máxima diária: 1 g.
  - Adolescentes: 500 mg, por via oral, duas vezes por dia, durante 7 dias.
- **Amebíase:** 35 a 50 mg/kg/dia, via oral, divididos a cada 8 horas, durante 7 a 10 dias. Dose máxima diária: 2.250 mg.
- **Giardíase:** 15 mg/kg/dia, via oral, divididos a cada 8 horas, durante 7 a 10 dias. Dose máxima diária: 750mg.
- **Tétano acidental e neonatal – erradicação de *C. tetani*:** 30 mg/kg/dia, dividida em 4 administrações, via intravenosa, durante 7 a 10 dias.
- **Tricomoniase:**
  - Pré-puberdade com peso inferior a 45 kg: 15 mg/kg/dia, dividida em 3 doses, via oral, durante 7 dias. Dose máxima diária: 2 g.
  - Adolescentes: 2 g, via oral, em dose única; ou 250 mg, via oral, a cada 8 horas, durante 7 dias.

#### Adultos

- **Infecções por bactérias anaeróbias:** Dose inicial de 15 mg/kg, via intravenosa, seguido de 7,5 mg/kg, a cada 6 horas, durante 7 a 10 dias (10 a 14 dias em infecções por *Clostridium difficile*). Dose máxima: 4 g/dia. 7,5 mg/kg, via oral, a cada 6 horas, durante 7 a 10 dias (10 a 14 dias em infecções por *Clostridium difficile*). Dose máxima: 4 g/dia.

- *Balantídiase*: 750 mg, via oral, 3 vezes ao dia, durante 5 dias.
- *Amebíase*: 500 a 750 mg, via oral, a cada 8 horas, durante 5 a 10 dias. Dose máxima: 4 g/dia.
- *Giardíase*: 250 mg, via oral, a cada 8 horas, durante 5 a 7 dias. Pode-se repetir o ciclo com intervalo de 1 semana.
- *Infecção vaginal bacteriana*: 2 g, via oral, em dose única, ou 400 a 500 mg, a cada 12 horas, durante 5 a 7 dias. 1 aplicação de 5 g do gel (500 mg), via intravaginal, 1 a 2 vezes ao dia, durante 5 dias.
- *Tétano acidental – erradicação de C. tetani*: 500 mg, via intravenosa, de 8 em 8 horas, durante 7 a 10 dias.
- *Tricomoniase*: 2 g, via oral, em dose única; ou 250 mg, via oral, a cada 8 horas, durante 7 dias. Administrar também ao parceiro sexual. 1 aplicação de 5 g do gel (500 mg), via intravaginal, 1 a 2 vezes ao dia, durante 5 a 10 dias.
- *Erradicação de H. pylori*: 500 mg, via oral, a cada 12 horas, combinada a omeprazol 20 mg e amoxicilina 1 g ou claritromicina 500 mg, ambos por via oral, a cada 12 horas, durante 14 dias.
- Pico de concentração sérica: 1 a 2 horas (oral).
- Meia-vida de eliminação: 8 a 10 horas (adultos).
- Metabolizado pelo fígado.
- Eliminado pelo rim (60% a 80%, com 6% a 18% em forma inalterada).
- Clearance renal: 10 a 11 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- Dialisável: hemodiálise e diálise peritoneal.

#### Efeitos adversos <sup>4</sup>

- Desconforto abdominal (4% a 7%), sabor anormal na boca (2% a 9%), diarreia (1% a 4%), náusea (4% a 10%).
  - Reação de Jarisch-Herxheimer.
  - Tonturas (1% a 4%), dor de cabeça (gel vaginal, 5%; comprimidos de liberação prolongada, 18%) Infecção Cândida da região genital (10%), corrimento vaginal (12%), irritação vaginal (9%), vaginite (10% a 15%).
  - Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.
  - Leucopenia.
  - Meningite asséptica, encefalopatia, convulsão e neuropatia periférica.
  - Transtorno do nervo óptico.
  - Ototoxicidade.
  - Síndrome hemolítico-urêmica.
  - Náusea, epigastralgia, anorexia (12%), vômitos, diarreia, pancreatite, gosto metálico na boca,
  - xerostomia, estomatite e glossite.
  - Neuropatia periférica, cefaleia, tontura, vertigem, ataxia, confusão mental,
  - depressão e convulsões (raros).
  - Neutropenia reversiva, leucopenia, trombocitopenia (raras).
  - Exantema, prurido, edema puntiforme.
- #### Interações medicamentosas <sup>4</sup>
- *Associações contraindicadas*
    - Cisaprida, dronedarona, pimozida, saquinavir, terfenadina, tioridazina, ziprasidona: Ris-

#### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>4</sup>

- Biodisponibilidade por via oral: 100%. O alimento retarda a absorção do fármaco, no entanto não afeta a extensão da absorção.
- Biodisponibilidade vaginal: 2% a 56% da dose oral.
- A infecção vaginal bacteriana não parece afetar significativamente a absorção de metronidazol administrado por via vaginal.
- Volume de distribuição em adultos: 0,55 L/kg.
- Volume de distribuição em neonatos: 0,54 a 0,81 L/kg.
- Ligação a proteínas: menos de 20%.

- co aumentado de prolongamento do intervalo QT.
- Amprenavir: Aumento do risco de toxicidade de propilenoglicol (convulsões, taquicardia, acidose láctica, toxicidade renal, hemólise).
  - Dissulfiram: Sinergismo para a toxicidade do SNC (sintomas psicóticos, confusão)
  - *Interações de moderadas a grave:*
    - Acenocoumarol, anisindiona, dicumarol, fenindiona: Aumento do risco de hemorragia. Monitorar o paciente para sinais e sintomas de sangramento.
    - Álcool etílico: pode resultar em efeito do tipo dissulfiram ou morte súbita. Evitar o consumo de bebidas alcoólicas ou produtos contendo etanol durante o tratamento com todas as apresentações até pelo menos três dias após a descontinuação do metronidazol.
    - Amiodarona: aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*, parada cardíaca). O uso concomitante não é recomendado.
    - Amprenavir (solução oral): o uso concomitante é contraindicado, pelo aumento do risco de toxicidade pelo propilenoglicol, componente da formulação oral (acidose láctica, nefrotoxicidade, taquicardia, etc.).
    - Bupropiona: Pode reduzir o limiar da convulsão
    - Bussulfano: aumento das concentrações e do risco de toxicidade deste fármaco. Evitar o uso concomitante, mas se isto não for possível, monitorar o paciente em relação aos efeitos tóxicos da bussulfano.
    - Carbamazepina, ciclosporina, lítio, tacrolimo: aumento do risco de toxicidade destes fármacos. Monitorar sinais e sintomas específicos de toxicidade e a concentração plasmática.
    - Ciclosporina: pode resultar em um aumento do risco de toxicidade da ciclosporina (nefrotoxicidade, colestase, parestesias).
    - Colestiramina: a efetividade do metronidazol pode ser reduzida.
    - Ergotamina e análogos: aumento do risco de ergotismo. O uso concomitante é contraindicado.
    - Fenitoína: pode resultar em um aumento do risco de toxicidade fenitoína ou diminuição dos níveis plasmáticos de metronidazol.
    - Fluoruracila: aumento das concentrações e do risco de toxicidade deste fármaco. Evitar o uso concomitante, mas se isto não for possível, monitorar o paciente em relação aos efeitos tóxicos da fluoruracila, cujos efeitos gastrintestinais e hematológicos podem limitar a duração do uso combinado.
    - Lítio: pode resultar em níveis plasmáticos de lítio elevado e aumento da toxicidade (fraqueza, tremor, sede excessiva, confusão).
    - Micofenolato de mofetila: redução da exposição ao micofenolato, se usado em combinação com metronidazol e norfloxacin. O uso concomitante dos três fármacos não é recomendado. O uso de metronidazol associado apenas ao micofenolato não representa risco.
    - Tacrolimus: Aumento do risco de prolongamento do intervalo QT e arritmias:
    - Varfarina: redução do metabolismo da varfarina, com aumento do risco de sangramento. Monitorar cuidadosamente o tempo de protrombina ao introduzir e descontinuar o metronidazol. Monitorar o paciente para sinais e sintomas de sangramento.

#### **Orientações aos pacientes** <sup>6, 5, 4</sup>

- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses.
- Alertar aos pacientes que a omissão de doses ou não completar o curso do tratamento pode diminuir a eficácia e aumentar a probabilidade das bactérias desenvolverem resistência.



- Orientar a utilizar o metronidazol comprimidos de liberação prolongada pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após as refeições, pois o jejum melhora a absorção do fármaco.
- Aconselhar os pacientes a evitar o álcool durante e, pelo menos, 1 dia após comprimidos convencionais ou pelo menos 3 dias após ter recebido cápsulas de metronidazol ou comprimidos de liberação prolongada.
- Aconselhar aos pacientes a interrupção imediata do metronidazol se ocorrerem sinais neurológicos anormais. Neste caso, o usuário deve entrar em contato com o médico imediatamente.
- Informar ao clínico todas as terapias que esteja utilizando, incluindo os medicamentos utilizados sem prescrição médica.
- Orientar a mulher a informar ao clínico se pretende engravidar durante o tratamento ou se está amamentando.
- Orientar ao paciente, em caso de esquecer a tomada da dose, a tomar logo que se lembrar. No entanto, se estiver quase na hora da próxima dose, pular a dose e continuar sua programação de dose regular. Não tomar uma dose dupla para compensar uma falta.
- Reforçar a importância de evitar bebidas alcoólicas durante o uso do medicamento e até três dias após a suspensão do tratamento.
- Em infecções vaginais, orientar para uso de preservativo e tratamento do(s) parceiro(s) sexual (is) para prevenção de reinfecção. Lavar as mãos antes e após a aplicação. Não ter relação sexual durante o período de utilização.
- Orientar para ingerir os comprimidos com 250 mL de água durante ou após as refeições.
- Alertar para a possibilidade de ocorrência de tontura e alteração da coloração da urina.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: B

- Comentário: Contraindicado durante os primeiros trimestres de gravidez. Atravessa a placenta. Existem relatos de casos de malformações fetais em mulheres que usaram o metronidazol no início da gravidez. No entanto, não existem estudos controlados que comprovem a ocorrência dos efeitos nocivos diretos ou indiretos no feto.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Distribuído no leite materno. Recomenda-se avaliar o risco-benefício e descontinuar o medicamento ou a amamentação, após considerar a importância do medicamento para a lactante.

#### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Pacientes com insuficiência hepática grave metabolizam o metronidazol mais lentamente, pode ocorrer aumento nas concentrações do fármaco e seus metabólitos, ocasionando efeitos adversos. Usar com cautela, monitorar as concentrações plasmáticas de metronidazol e reduzir a dose em pacientes com insuficiência hepática grave.

#### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: Metronidazol e seus metabólitos podem ser excretados lentamente na urina, ocasionando efeitos adversos, recomenda-se monitorar.

#### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Ocorre redução do metabolismo hepático. Monitorar a concentração plasmática e ajustar a dose se necessário.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação

Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017. Disponível em: [http://bvsmg.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsmg.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.

- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias : guia de bolso. 8th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 444 p.
- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saú-

de. Disponível em: <http://bvsmg.saude.gov.br/>. Ministério da Saúde; 2017.

- 4 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 5 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 6 National Institutes of Health (NIH). Medline-Plus. Disponível em: <https://medlineplus.gov>. 2016.

## 88. MICONAZOL, NITRATO

### Apresentações <sup>1</sup>

- Creme 2% (20 mg/g).
- Creme vaginal 2% (20 mg/g).
- Loção 2% (20 mg/g).
- Gel oral 2% (20 mg/g).
- Pó 2% (20 mg/g).

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde <sup>2, 3, 4</sup>

- Tratamento de candidíase vaginal, vulvar e genital superficial.
- Prevenção e tratamento de candidíase oral.
- Tratamento de micoses de pele e unhas.

### Contraindicações <sup>3, 5</sup>

- Hipersensibilidade ao nitrato de miconazol, proteínas do soro do leite, ou qualquer outro componente das formulações.

### Precauções <sup>6, 5, 3</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Contraceptivos de barreira à base de látex podem ser danificados pelo contato com nitrato de miconazol;
  - Ocorrência de reações de hipersensibilidade e dermatite de contato;
  - Sensibilização cruzada com outros antifúngicos imidazólicos;

- Porfiria aguda;
- Dermatite de contato.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

### Esquemas de administração <sup>2, 3, 4</sup>

#### Crianças maiores de 2 anos

- *Prevenção e tratamento de candidíase oral:* 2,5 mL do gel, por via bucal, 4 vezes ao dia, por no mínimo 7 dias ou até desaparecimento das lesões.
- *Tratamento de micoses de pele e unhas:* Aplicar topicamente 2 vezes ao dia, utilizando a forma farmacêutica mais adequada à região afetada. Continuar por 10 dias depois do desaparecimento das lesões.

#### Adultos

- *Tratamento de candidíase vaginal, vulvar e genital superficial:* Aplicar a medida de um tubo aplicador do creme vaginal, à noite ao deitar-se, durante 10 a 14 dias no caso de candidíase vulvovaginal. Aplicar o creme topicamente 2 vezes ao dia na área anogenital no caso de candidíase genital superficial.
- *Prevenção e tratamento de candidíase oral:* 2,5 mL do gel, por via bucal, 4 vezes ao dia por no mínimo 7 dias ou até desaparecimento das lesões.

- *Tratamento de micoses de pele e unhas:* Aplicar topicamente, 2 vezes ao dia, utilizando a forma farmacêutica mais adequada à região afetada. Continuar por 10 dias depois do desaparecimento das lesões.

### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes**<sup>3,5</sup>

- Absorção depois da aplicação bucal 25% a 30%, vaginal 1,4%, dermatológica 0,013%.
- Pico de concentração depois da aplicação bucal: 7 horas; vaginal: 18,4 horas.
- Ligação às proteínas plasmáticas: 90% a 93%.
- Metabolismo hepático extensivo.
- Excreção fecal cerca de 50% e renal menor que 1%.

### **Efeitos adversos**<sup>4,3</sup>

- Dermatite de contato, exantema, sensação de queimação na pele.
- Reações de hipersensibilidade.
- Desconforto e queimação vaginal (2% a 6%).
- Dor abdominal, náusea, vômitos, diarreia, distúrbio do paladar.
- Interações medicamentosas<sup>4,3</sup>
- *Interações de moderadas a graves:*
- Oxidona em uso concomitante ao gel oral de nitrato de miconazol pode aumentar as concentrações plasmáticas de oxidona devido à redução da depuração. Considerar o ajuste de dose no início e final do tratamento com nitrato de miconazol.
- Varfarina em uso concomitante ao gel oral de nitrato de miconazol pode aumentar o risco de hemorragias. Monitorar testes de coagulação e, se possível, substituir o nitrato de miconazol.

### **Orientações aos pacientes**<sup>3,5</sup>

#### *Uso tópico*

- Orientar sobre a importância de concluir o tratamento mesmo com a melhora dos sintomas.

- Orientar sobre a importância de entrar em contato com o médico se houver piora da condição durante o tratamento ou se a melhora não ocorrer após sua conclusão.
- Orientar sobre a importância de não usar a pomada/creme em crianças para as quais não está prescrito ou indicado o uso.

#### *Uso oral*

- Orientar, no caso de uso de próteses dentárias, que estas devem ser retiradas à noite e escovadas com o gel oral contendo nitrato de miconazol.

#### *Uso intravaginal*

- Ressaltar sobre a importância da leitura e compreensão pelo paciente das instruções do fabricante quanto ao uso do aplicador para administração intravaginal.
- Recomendar o uso do medicamento durante todo o tempo prescrito, mesmo que os sintomas melhorem após as primeiras doses.
- Ressaltar a importância de informar o médico sobre as terapias concomitantes existentes ou previstas, incluindo os medicamentos e as doenças concomitantes, especialmente o Diabetes mellitus e infecção pelo HIV.
- Orientar sobre a importância de a paciente informar ao médico se está grávida ou se planeja engravidar ou amamentar.
- Informações adicionais para o processo de orientação do paciente estão disponíveis na versão do FTN para o usuário.

### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: Não se sabe se o fármaco atravessa a placenta. Estudos em animais evidenciaram toxicidade, mas não existem estudos controlados em mulheres grávidas. Recomenda-se usar na gravidez somente se os benefícios potenciais para a mãe justificarem os riscos para o feto.

## Referências

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/profissionais-de-saude/hiv/protocolos-clinicos-e-manuais>. 2015.
- 3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 5 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 6 Stuart, MC., Kouimtzi, M. Hill S. WHO Model Formulary 2008. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16879e/s16879e.pdf>. 2008.

## 89. *Mikania glomerata* Spreng. (GUACO)

### Apresentações<sup>1</sup>

- Tintura, Xarope e Solução oral contendo 0,5mg a 5 mg de cumarina (dose diária).

### Indicações<sup>2,3</sup>

- Expectorante.
- Broncodilatador.

### Contraindicações<sup>4</sup>

- Gravidez (ver apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).
- Crianças menores de 2 anos.

### Precauções<sup>3,5</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Pacientes diabéticos (xarope);
  - Etilistas (tintura).

Insuficiência hepática: (ver apêndice C).

### Esquemas de administração<sup>3</sup>

#### Crianças e adultos

- *Expectorante; broncodilatador*: 0,5 mg a 5 mg de cumarina, por via oral, dividida em até 3

vezes ao dia, durante 7 dias em afecções agudas, ou até 2 semanas, em casos crônicos. Importante verificar a concentração do marcador (cumarina) presente na apresentação, para que seja administrada a dose diária preconizada.

### Efeitos adversos<sup>4</sup>

- Vômito e diarreia.

### Interações medicamentosas<sup>2</sup>

- *Interações de moderadas a graves*
  - Anti-inflamatórios não esteroides (AINES): podem interferir na coagulação sanguínea. Monitorar quadro clínico.

### Orientações aos pacientes<sup>5</sup>

- Orientar aos pacientes com diabetes mellitus a evitar a preparação tradicional de xarope, pois contém açúcar.

### Apêndice A - Fármacos e gestação

- Categoria de risco na gravidez: Informação indisponível

- Comentário: Uso não recomendado em gestantes.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Uso não recomendado em lactantes.

#### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Pacientes com doença hepática podem apresentar toxicidade com o uso prolongado. Não usar em alcoolistas.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017 .pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário de Fitoterápicos Farmacopeia Brasileira - 1ª edição - Primeiro Suplemento. Disponível: <http://portal.anvisa.gov.br>. 2018.
- 3 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Instrução Normativa no 02, de 13 de maio de 2014. Publica a “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado” e a “Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado”. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/legislacao/>. 2014.
- 4 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/conteudo/Formulario\\_de\\_Fitoterapicos\\_da\\_Farmacopeia\\_Brasileira.pdf](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/conteudo/Formulario_de_Fitoterapicos_da_Farmacopeia_Brasileira.pdf). 2011.
- 5 Herbarium. GUACO: Mikania glomerata Spreng. Bula do medicamento. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp). 2017.

## **90. NIFEDIPINO**

#### **Apresentações<sup>1</sup>**

- Cápsula e Comprimido 10 mg.

#### **Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde<sup>2</sup>**

- Trabalho de parto prematuro (agente tocolítico).

#### **Outras indicações<sup>3</sup>**

- Angina crônica estável.
- Angina variante.

#### **Contraindicações<sup>4,3</sup>**

- Choque cardiogênico.
- Estenose aórtica avançada.
- Infarto do miocárdio no último mês.
- Angina instável ou com crises agudas.

- Hipersensibilidade ao nifedipino ou a componentes da fórmula.

#### **Precauções<sup>4,3</sup>**

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Dor isquêmica logo no início do tratamento (interromper o uso);
  - Insuficiência cardíaca ou deficiência de função ventricular esquerda;
  - Síndrome coronariana aguda;
  - Hipotensão grave ou sintomática;
  - Diabetes mellitus.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).
- Insuficiência hepática (ver apêndice C).
- Idosos (ver apêndice E).



### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>3</sup>

- Absorção rápida e completa. Alimentos podem reduzir a velocidade, mas não a extensão da absorção de nifedipino em apresentação de liberação imediata.
- A resposta terapêutica tem início entre 20 e 60 minutos.
- Pico de contração: aproximadamente 30 minutos (comprimidos de liberação imediata).
- Ligação às proteínas plasmáticas: 92% a 98%.
- Metabolizado no fígado via CYP3A4.
- Eliminado pelos rins (80%) e pelas fezes (20%).
- Meia vida de eliminação: aproximadamente 2 horas.

### Efeitos adversos <sup>3</sup>

- Rubor (4% a 25%), exantema (3%), eritrodermia, pênfigo, pustulose exantemática aguda generalizada, fototoxicidade, síndrome de Stevens-Johnson.
- Cefaleia (19% a 23%), astenia (4% a 12%), tontura (4% a 10%), distúrbios do sono (até 2%), isquemia cerebral, acidente cerebrovascular, reações extrapiramidais, tremor.
- Náusea (até 10%), constipação (1%), disgeusia, doença de refluxo gastroesofágico, obstrução gastrointestinal.
- Palpitações (até 7%), hipotensão (até 5%), infarto do miocárdio (até 4%), arritmia ventricular (menor que 0,5%), insuficiência cardíaca congestiva.
- Poliúria (3%), nefrotoxicidade, enurese noturna.
- Visão borrada (2%), visão anormal (menor que 1%).
- Mialgia (1% ou menos), câimbra.
- Hipercalcemia, hiperglicemia, hiperpotassemia, aumento da temperatura corporal.
- Púrpura e trombocitopenia (menor que

0,5%), agranulocitose, anemia aplástica, diminuição dos níveis de hemoglobina, anemia hemolítica, hemorragia.

- Hepatite, hipertensão portal.
- Anafilaxia.
- Delirium, depressão, nervosismo, distúrbio psicótico.
- Tosse, dispneia, edema pulmonar.

### Interações medicamentosas <sup>3</sup>

- *Interações de moderadas a graves:*
  - Amiodarona, doxazosina: risco de hipotensão grave, bloqueio atrioventricular e bradicardia. Monitorar a função cardíaca em caso de terapia concomitante com nifedipino.
  - Inibidores potentes do CYP3A4 como cetoconazol, claritromicina, itraconazol, voriconazol, ritonavir: podem elevar a concentração plasmática de nifedipino, aumentando o risco de incidência de efeitos adversos. Se o uso concomitante for necessário, reduzir a dose de nifedipino.
  - Indutores do CYP3A4 como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, rifampicina, erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*): podem reduzir a concentração plasmática de nifedipino, reduzindo seu efeito terapêutico. Evitar o uso concomitante e monitorar.
  - Clopidogrel: pode haver redução da resposta ao clopidogrel. Monitorar a atividade de inibição da agregação plaquetária.
  - Quinidina, quinupristina/dalfopristina: pode haver aumento da toxicidade devido ao nifedipino. Monitorar o paciente quanto à ocorrência dos efeitos adversos ao nifedipino.
  - Sulfato de magnésio (via parenteral): o uso concomitante aumenta o risco de hipotensão e bloqueio neuromuscular. Monitorar a pressão arterial.
  - Tacrolimo: pode haver aumento da concentração de tacrolimo. Monitorar os níveis plas-

máticos de tacrolimo e a ocorrência dos seus efeitos adversos. Se o uso concomitante for necessário, ajustar a dose de tacrolimo.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: Atravessa a placenta. Nifedipino demonstrou eficácia e segurança potencial na pré-eclâmpsia. O fármaco em monoterapia ou em combinação com betabloqueadores é eficaz no controle de episódios agudos de hipertensão grave durante a gravidez ou no puerpério. No entanto, recomenda-se usar na gravidez somente se os benefícios potenciais para a mãe justificarem os riscos para o feto.

#### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Usar com cautela em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave, especialmente em pacientes com cirrose. Recomenda-se monitorar a função hepática. Pode ser necessário ajustar a dose.

#### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Evitar o uso de nifedipino em

apresentação de liberação imediata em idosos, devido ao risco de hipotensão e de isquemia do miocárdio. Se for necessário, selecionar a dose com cautela.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Gestação de alto risco: manual técnico. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_tecnico\\_gestacao\\_alto\\_risco.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tecnico_gestacao_alto_risco.pdf). 2012.
- 3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.

## **91. NISTATINA**

#### **Apresentação<sup>1</sup>**

- Suspensão oral 100.000 unidades internacionais/mL.

#### **Indicação<sup>2,3</sup>**

- Tratamento de candidíase oral, esofagiana e intestinal

#### **Contraindicação<sup>4</sup>**

- Hipersensibilidade à nistatina.

#### **Precauções<sup>5</sup>**

- Não usar suspensão oral para tratar infecções fúngicas sistêmicas.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C. (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).

#### **Esquemas de administração<sup>6,4,7</sup>**

##### **Recém-nascidos prematuros e a termo**

- *Candidíase orofaríngea*: De 1 a 2 mL (100.000 a 200.000 UI), via oral, 4 vezes ao dia, por 7 dias.

**Crianças**

- *Candidíase orofaríngea*: 4 a 6 mL (400.000 a 600.000 UI), via oral, 4 vezes ao dia.
- *Candidíase intestinal e esofagiana*: 1 mL (100.000 UI), via oral, 4 vezes ao dia após as refeições. Crianças imunocomprometidas: 5 mL (500.000 UI), 4 vezes ao dia.

**Adultos**

- *Candidíase orofaríngea*: De 4 a 6 mL (400.000 a 600.000 UI), via oral, 4 vezes ao dia.
- *Candidíase intestinal e esofagiana*: 5 mL (500.000 UI), via oral, 4 vezes ao dia. Nota: para pacientes com HIV, o tratamento é de 7 a 14 dias.

**Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes** <sup>4</sup>

- Início do efeito (alívio sintomático da candidíase): 24 a 72 horas.
- Absorção oral é desprezível.

**Efeitos adversos** <sup>7,4</sup>

- Síndrome de Stevens-Johnson, rash, urticária.
- Diarreia, vômitos, náuseas, desconforto gastrointestinal.
- Edema facial.
- Sensibilização e irritação na cavidade oral, incluindo queimação, prurido, eczema.

**Interações medicamentosas** <sup>4</sup>

- Não foram encontradas interações medicamentosas que atendessem aos critérios pré-estabelecidos para este formulário.

**Orientações aos pacientes** <sup>4,8,5</sup>

- Orientar pais ou cuidadores de recém-nascidos prematuros ou a termo para dividir a dose dos dois lados da boca. Evitar fornecer alimentação por 5 a 10 minutos após a administração.
- Orientar crianças e adultos para reter o con-

teúdo da suspensão na boca o máximo de tempo possível antes de engolir.

- Orientar adultos para não ingerir líquidos ou se alimentar por pelo menos uma hora após o uso do medicamento em casos de candidíase orofaríngea.
- Orientar para usar o medicamento por 48 horas após o desaparecimento dos sintomas.
- Alertar que altas doses podem causar náuseas e vômitos.
- Ensinar a agitar bem o frasco antes da medição da dose.
- Orientar para relatar imediatamente sinais e sintomas da Síndrome de Stevens-Johnson (semelhantes aos da gripe, com erupções avermelhadas ou formação de bolhas na pele ou nas mucosas) ou de toxicidade gastrointestinal (desconforto, diarreia, náuseas e vômitos). Tais sinais e sintomas podem expor o paciente a risco iminente de dano grave.
- Orientar a completar todo o tratamento, mesmo ocorrendo alívio inicial dos sintomas. Alertar para interromper o tratamento e informar imediatamente a ocorrência de sinais de irritação ou sensibilização (vermelhidão, prurido, queimação, formação de bolhas, inchaço e formação de exsudatos).
- Alertar mulheres que pretendem engravidar, que já estão grávidas ou amamentando para informar antes de iniciar tratamento.

**Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: O uso de nistatina é considerado seguro durante a gestação. No entanto, recomenda-se usar na gravidez somente se os benefícios potenciais para a mãe justificarem os riscos para o feto.

**Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Não se sabe se a nistatina é dis-

tribuída no leite materno. Risco ao lactente não pode ser descartado. Devido à falta de informação de segurança, recomenda-se avaliar o risco benefício e usar com cautela.

## Referências

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/profissionais-de-saude/hiv/protocolos-clinicos-e-manuais>. 2017.
- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/profissionais-de-saude/hiv/protocolos-clinicos-e-manuais>. 2015.
- 4 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 5 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 6 World Health Organization. WHO Model Formulary for Children. Disponível em: 2010.
- 7 Stuart, MC., Kouimtzi, M. Hill S. WHO Model Formulary 2008. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16879e/s16879e.pdf>. 2008.
- 8 Klasco R. K. (Ed). Martindale. The Extra-Pharmacopoeia. Thomsom Micromedex. Disponível em: <http://www.portaldapesquisa.com.br/>. 2016.

## 92. NITROFURANTOÍNA

### Apresentação<sup>1</sup>

- Cápsula 100 mg.

### Indicações<sup>2,3</sup>

- Tratamento de infecções urinárias.
- Profilaxia de infecções urinárias recorrentes.
- Profilaxia em cirurgias geniturinárias.

### Contraindicações<sup>4,3,5,2</sup>

- Hipersensibilidade à nitrofurantoína.
- Neonatos com menos de um mês de idade.
- Gravidez a termo (38 a 42 semanas de gestação).
- Porfiria.
- Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, incluindo lactentes afetados.

### Precauções<sup>4,3,5,2</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Doenças pulmonares, neurológicas ou alérgicas, anemia, diabetes mellitus, desequilíbrio eletrolítico, deficiência de vitamina B, doenças debilitantes e deficiência de folato.
  - Deterioração da função renal durante terapia prolongada (pode indicar neuropatia).
  - Terapia prolongada, especialmente em idosos (monitorar funções hepática, pulmonar e renal).
  - Neurite óptica.
- Enterocolite devido a *Clostridium difficile*. Caso se suspeite dessa condição, o tratamento apropriado deve ser instituído.
- Associa-se com a ocorrência de neuropatia periférica e anemia hemolítica.

- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).
- Insuficiência hepática (ver Apêndice C).
- Insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Idosos (ver Apêndice E).

### **Esquemas de administração** <sup>2,3,4,5</sup>

#### **Crianças com mais de 1 mês**

- *Tratamento de infecções urinárias não complicadas*: 5 a 7 mg/kg/dia, por via oral, fracionados a cada 6 horas, durante 7 dias.
- *Profilaxia de infecções urinárias recorrentes*: 1 mg/kg, por via oral, a cada 24 horas.

#### **Adultos**

- *Tratamento de infecções urinárias*: 50 a 100 mg, por via oral, de 6 em 6 horas, durante 7 dias.
- *Profilaxia de infecções urinárias recorrentes*: 50 a 100 mg, por via oral, a cada 24 horas, ao deitar.
- *Profilaxia em cirurgias geniturinárias*: 100 mg, duas vezes ao dia, no dia do procedimento e durante os três dias seguintes.

### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes** <sup>2</sup>

- A forma de macrocristais tem absorção mais lenta e pode provocar maior irritação gastrointestinal.
- A forma microcristalina é rápida e completamente absorvida.
- Ingestão na presença de alimentos aumenta a biodisponibilidade.
- Distribuição: ligação às proteínas plasmáticas (90 %); atinge altas concentrações no trato urinário.
- Metabolizado pelo fígado e tecidos corporais.
- Eliminado pelo rim e bile.
- Meia-vida: 20 a 60 minutos.

### **Efeitos adversos** <sup>2</sup>

- Alopecia, eritema multiforme, dermatite esfoliativa generalizada, paniculite, erupção cutânea,
- Síndrome de Sweet.
- Eritema multiforme, dermatite esfoliativa generalizada.
- Acidose, porfiria intermitente aguda.
- Diarreia por *Clostridium difficile*, perda de apetite, náusea e vômito, pancreatite, parotidite.
- Agranulocitose, anemia, cianose, eosinofilia induzida por drogas, toxicidade hematológica, anemia hemolítica, leucopenia, methemoglobinemia.
- Síndrome de icterícia colestática, necrose hepática, hepatite, aumento do teste de função hepática, insuficiência hepática.
- Anafilaxia, reação de drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos, reação de hipersensibilidade, lúpus eritematoso sistêmico.
- Astenia, fontanela, tontura, dor de cabeça, neuropatia periférica, pseudotumor cerebral, neuralgia trigeminal.
- Miastenia ocular, neurite óptica.
- Cristalúria, urina descolorida, nefrite intersticial aguda.
- Pneumonia intersticial, bronquiolite obliterante, edema pulmonar, fibrose pulmonar, hemorragia pulmonar, hipersensibilidade pulmonar, toxicidade pulmonar.
- Hiperpirexia induzida por drogas.

### **Interações medicamentosas** <sup>2</sup>

- *Interações de moderadas a grave*:
  - Fluconazol: aumento do risco de toxicidade hepática e pulmonar. Evitar uso concomitante, mas se este for necessário, monitorar toxicidade.

### **Orientações aos pacientes** <sup>2,5</sup>

- Recomendar a administração com alimentos



ou leite, para amenizar a irritação gastrintestinal e aumentar a absorção oral.

- Orientar para agitar o frasco da suspensão oral antes do uso.
- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses.
- Alertar que pode ocorrer alteração da coloração da urina (amarela a marrom) e diarreia.
- Suspender imediatamente o tratamento se ocorrerem reações pulmonares (pneumonite intersticial ou fibrose pulmonar) e hepáticas graves (hepatite).
- Realizar urocultura e teste de sensibilidade antes e após o tratamento.
- Pode causar resultado falso-positivo de glicosúria com métodos baseados em substâncias redutoras.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: B
- Comentário: Atravessa a placenta. Contraindicado no terceiro trimestre, pois pode provocar anemia hemolítica se usada em gestante a termo (38 a 42 semanas de gestação) ou durante o trabalho de parto.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Distribuída no leite materno. Recomenda-se descontinuar o medicamento ou interromper a amamentação, devido ao risco de hemólise em lactentes com deficiência da enzima G6PD.

#### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Hepatotxicidade, como hepatite, icterícia colestática, hepatite crônica ativa, necrose hepática que podem ser fatais podem

ocorrer. Recomenda-se monitorar e descontinuar se hepatite for confirmada.

#### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: Uso contraindicado em pacientes com insuficiência renal (depuração de creatinina inferior a 60 mL/minuto) devido ao risco de toxicidade.

#### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Evitar o uso prolongado em idosos devido ao risco potencial de toxicidade pulmonar, hepatotoxicidade e neuropatia periférica. Deve-se usar terapia alternativa mais segura.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 3 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico da Anvisa. Informação do produto. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp). 2017.
- 4 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 5 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 201

## 93. NORETISTERONA

### Apresentação<sup>1</sup>

- Comprimido 0,35 mg.

### Indicação<sup>2,3</sup>

- Contraceção.

### Contraindicações<sup>4,3,2</sup>

- Tumores hepáticos benignos ou malignos.
- Carcinoma de mama, conhecido ou suspeito.
- Sangramento genital anormal não diagnosticado.
- Porfiria aguda.
- Doença arterial grave.
- Hipersensibilidade a qualquer componente do produto.

### Precauções<sup>4,5,6,3,2</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Fatores de risco para doenças cardiovasculares (tabagismo, diabetes, hiperlipidemia, história familiar de doença coronariana);
  - Condições que podem ser agravadas pela retenção de líquidos (asma, doenças convulsivas, dor de cabeça da enxaqueca, hipertensão, comprometimento cardíaco ou renal);
  - Cistos ovarianos funcionais;
  - Atresia folicular;
  - Carcinoma dependente de hormônio;
  - Susceptibilidade a tromboembolismo (um cuidado especial com a dose alta);
  - Insuficiência hepática (evitar o uso);
  - Pode ocorrer gravidez ectópica.
- Sangramento vaginal irregular.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).
- Insuficiência hepática (ver Apêndice C).

### Esquema de administração<sup>7,8</sup>

#### Adultas e adolescentes

- 0,35 mg, por via oral, todas as noites, no mesmo horário, sem interrupção, começando no dia 1 do ciclo.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes<sup>3,6</sup>

- Absorção oral rápida.
- Pico de concentração plasmática: 1 a 2 horas.
- Biodisponibilidade oral: 65%.
- Meia-vida de eliminação: 8 horas.
- Metabolizado pelo fígado.
- Eliminado pelo rim (superior a 50%; principalmente metabólitos) e fezes (20% a 43%; principalmente metabólitos).

### Efeitos adversos<sup>3</sup>

- Edema.
- Acne, hirsutismo.
- Porfiria intermitente aguda, câncer de mama, diminuição do nível de HDL, hiperglicemia, aumento de peso.
- Náusea.
- Adenoma de fígado, benigno, carcinoma do fígado.
- Tontura, dor de cabeça, parestesia.
- Ciclo menstrual anormal, amenorreia, mastalgia, neoplasia intra-epitelial cervical, cisto de ovário, gravidez ectópica, ciclos menstruais irregulares.
- Câncer de mama.

### Interações medicamentosas<sup>3</sup>

- Não foram encontradas interações medicamentosas que atendessem aos critérios preestabelecidos para este formulário.

### Apêndice A - Fármacos e gestação

- Categoria de risco na gravidez: X
- Comentário: Contraindicada em mulheres grávidas ou que possam engravidar. Riscos claramente ultrapassam os benefícios. Potenciais efeitos adversos no feto quando administrados nos primeiros 4 meses de gestação, como masculinização do feto feminino, hipospádia em recém-nascidos do sexo masculino de baixo peso ao nascer.

### Apêndice B - Fármacos e amamentação

- Comentário: Distribuída no leite materno. Risco ao lactente não pode ser descartado. Doses altas podem suprimir lactação e alterar composição do leite. Recomenda-se avaliar o risco benefício.

### Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática

- Comentário: Contraindicada em pacientes com doença ou disfunção hepática.

### Referências

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAMME 2017. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvsmms/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvsmms/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.

- 2 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 Stuart, MC., Kouimtzi, M. Hill S. WHO Model Formulary 2008. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16879e/s16879e.pdf>. 2008.
- 5 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico da Anvisa. Informação do produto. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp). 2017.
- 6 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 7 BNF 57 – British National Formulary. London: British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2009. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc>.
- 8 KLASCO R. K. (Ed): DRUGDEX® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <http://www.portaldapesquisa.com.br/>.

## 94. NORETISTERONA, ENANTATO + ESTRADIOL, VALERATO

### Apresentação

- Solução injetável 50 mg/mL + 5 mg/mL.

### Indicação <sup>1,2</sup>

- Contraceção (mensal).

### Contraindicações <sup>1,2</sup>

Tumores hepáticos benignos ou malignos.

- Insuficiência hepática (ver Apêndice C)
- Hipersensibilidade ao enantato de noretisterona, ao valerato de estradiol ou a qualquer componente da fórmula.

rona, ao valerato de estradiol ou a qualquer componente da fórmula.

- Porfiria.
- Tumores de mama.
- Neoplasias estrógeno-dependentes.
- Hemorragia vaginal não diagnosticada.
- Distúrbios tromboembólicos.
- Doença cardiovascular.
- Gravidez. Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver Apêndice A).

### Precauções <sup>1</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Tabagismo (acima de 15 cigarros/dia),
  - Idade superior a 35 anos,
  - Obesidade,
  - Diabetes,
  - Hipertensão,
  - Cistos ovarianos,
  - Endometriose;
  - Hiperlipidemia,
  - Hipotireoidismo,
- Pode ocorrer aumento de risco para tromboembolismo venoso e doenças cardiovasculares.
- Pode ocorrer aumento da incidência de demência.
- Pode ocorrer exacerbação de crises de asma, epilepsia e enxaqueca.
- Pode ocorrer aumento da incidência de gravidez ectópica.

### Esquema de administração <sup>3</sup>

#### Adultas e adolescentes

- A dose unitária deve ser administrada por via intramuscular no primeiro dia do ciclo menstrual e repetida a cada trinta dias.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>4,5,6,7</sup>

- Ambos são pró-fármacos, sendo biotransformados, por hidrólise, às formas ativas encontradas na circulação sanguínea (noretisterona e estradiol).
- Metabolização: preponderantemente hepática.
- Excreção: renal e fecal.
- O efeito de supressão da ovulação depende da manutenção de concentrações plasmáticas efetivas de ambos os fármacos e, em cerca de 50% das mulheres, a ovulação ocorre em até 120 dias após a última injeção.

### Efeitos adversos <sup>1, 4-8</sup>

- Os efeitos adversos são geralmente associados às formas ativas noretisterona e estradiol, mas para o enantato de noretisterona a incidência de crises de porfiria parece significativamente maior em comparação à outra forma de éster (acetato de noretisterona), mais comumente empregada.
- Náusea.
- Mialgia.
- Astenia, cefaleia.
- Irregularidades menstruais (especialmente no início do tratamento), aumento e sensibilidade das mamas, amenorreia, dismenorreia, vaginite.
- Faringite, rinite.
- Edema periférico, hipertensão.
- Ganho de peso, redução do HDL colesterol.
- Eritema, acne.

### Interações de medicamentos <sup>1</sup>

- A maior parte das interações relatadas na literatura para os fármacos desta associação é de caráter geral para estrógenos ou progestógenos e foi documentada em situações de uso de associações diversas. Não foram encontrados relatos de interações específicas para valerato de estradiol + enantato de noretisterona.

### Orientações às pacientes <sup>4,5</sup>

- Excluir a hipótese de gravidez e orientar para a utilização de método alternativo de contracepção durante 7 dias caso o intervalo entre as aplicações ultrapasse 33 dias.
- Antes do início do tratamento, alertar as pacientes sobre possíveis irregularidades menstruais e potencial atraso no retorno da fertilidade após a suspensão do uso do medicamento.
- Informar que a combinação injetável induz sangramento semelhante ao menstrual, regu-

larmente, a cada 3 semanas após a injeção (22° dia). Aspectos farmacêuticos 3

- Manter ao abrigo de ar e luz e à temperatura ambiente, de 15 a 30 °C.

### Referências

- 1 KLASCO R. K. (Ed): DRUGDEX® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <http://www.portaldapesquisa.com.br/>.
- 2 KLASCO R. K. (Ed): Martindale. The Extra Pharmacopoeia. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <http://www.portaldapesquisa.com.br/>.
- 3 TATRO, D. S. (Ed.). Drug Interaction Facts 2009: the authority on drug interactions. St. Louis: Facts & Comparisons, 2009.
- 4 BRIGGS, G. G.; FREEMAN, R. K.; YAFEE, S. J. Drugs in Pregnancy and Lactation. 8 the ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
- 5 AEDO, A. R.; LANDGREN, B. M.; JOHAN-  
NISSON, E. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic in investigations with monthly injectable contraceptive preparations. Contraception, v. 31, p. 453-469, 1985.
- 6 ORIWOWO, M. A.; LANDGREN, B-M.; STENSTRÖM, B. et al. A comparison of the pharmacokinetic properties of three estradiol esters. Contraception, v. 21, p. 415-424, 1980.
- 7 BASSO, L. S.; HERNANDEZ, C.; NAVA, M. P. et. al. A comparative study on the return to Ovulation following chronic use of once-a-month injectable contraceptives. Contraception, v. 51, p. 307-311, 1995.
- 8 TIRAS MB, NOYAN V, FENER N. et al. Effects of a monthly injectable steroidal contraceptive, Mesigyna, on menstrual pattern, lipoproteins, and coagulation parameters. Contraception, v. 63, p. 151-153, 2001.
- 9 GUAZZELLI, C. A. F.; JACOBUCCI, M. S. B. M.; BARBIERI, M. et al. Monthly injectable contraceptive use by adolescents in Brazil: evaluation of clinical aspects. Contraception, v. 76, p. 45-48, 2007.

## 95. NORTRIPTILINA, CLORIDRATO

### Apresentações <sup>1</sup>

- Cápsulas 10 mg, 25 mg, 50 mg e 75 mg.

### Outras indicações <sup>2</sup>

- Adjuvante na cessação do tabagismo.

### Contraindicações <sup>2</sup>

- Hipersensibilidade a outros benzodiazepínicos, risco de reação cruzada, ou outros componentes da formulação.
- Uso de inibidores da monoaminoxidase (IMAO), incluindo linezolida e azul de metileno – troca de um IMAO pelo tricíclico ou vice-versa deve guardar o intervalo mínimo de 15 dias.

- Na recuperação imediata do infarto agudo do miocárdio.

### Precauções <sup>2,3</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Doenças cardiovasculares;
  - Abuso de álcool – risco de suicídio;
  - Hipertireoidismo, hipoglicemia e hiperglicemia;
  - Convulsões;
  - Glaucoma de ângulo estreito;
  - Ideação suicida – particularmente em crianças e adolescentes;
  - Risco de transtorno bipolar; exacerbação de psicose, hostilidade, agitação, mania;
  - Síndrome serotoninérgica;



- Cirurgia com anestesia geral.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).
- Insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Cuidado com idosos (ver Apêndice E).

### Esquemas de administração <sup>4,3,2,5</sup>

#### Crianças e adolescentes

- *Depressão*: Maiores de 12 anos: 30 a 50 mg, por via oral, por dia, em uma ou duas administrações.
- *Dor neuropática*: 6 a 12 anos: 1 a 3 mg/kg, por via oral, por dia.  
Acima de 12 anos: 30 a 50 mg, por via oral, por dia. Dose máxima diária: 50 mg.

#### Adultos

- *Depressão*: 25 mg, por via oral, 3 a 4 vezes ao dia. Até o máximo de 150 mg por dia. Recomenda-se iniciar o tratamento com doses baixas, especialmente em idosos.
- *Adjuvante na cessação do tabagismo*: Iniciar em uma semana antes da cessação do tabagismo com doses graduais entre 75 a 100 mg, por via oral, por dia. Continuar o tratamento por 6 a 14 semanas.
- *Dor neuropática*: Iniciar com 10 mg, por via oral, uma vez ao dia ao deitar-se. Ajustar, se necessário, até o máximo de 150 mg por dia.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>2,3</sup>

- Biodisponibilidade 60%.
- Pico de concentração em 1 hora.
- Ligação a proteínas plasmáticas: 86 a 95%.
- Metabolismo hepático, com extensivo efeito de primeira passagem.
- Excreção renal de 33%, e em pequena quantidade por via biliar.
- Meia-vida de eliminação DE 15 a 39 horas; em idosos pode chegar a 90 horas.

### Efeitos adversos <sup>2</sup>

- Morte súbita cardíaca, bloqueio atrioventricular, infarto do miocárdio, prolongamento do intervalo QT, cardiotoxicidade, disritmia cardíaca, taquicardia, hipotensão ortostática, edema, alterações no ECG.
- Exantema, urticária, alopecia, rubor, diaforese, fotossensibilidade.
- Porfiria, transtornos do controle glicêmico e lipídico, síndrome de secreção inapropriada de HAD, hidrocele testicular, ginecomastia, galactorreia, ganho ou perda de peso.
- Náuseas, vômitos, câibras abdominais, íleo paralítico, constipação, dor epigástrica, cáries, estomatite, descoloração da língua, xerostomia, perda de apetite.
- Agranulocitose, depressão da medula óssea, eosinofilia, trombocitopenia, púrpura.
- Falência hepática fulminante, disfunção hepática, elevação das enzimas hepáticas, icterícia.
- Reação de hipersensibilidade cruzada a outros antidepressivos tricíclicos.
- Fratura óssea.
- Acidente vascular cerebral, síndrome neuroléptica maligna, convulsões, mioclonia, ataxia, astenia, efeitos extrapiramidais, confusão, tontura, déficit cognitivo, insônia, inquietude, cefaleia, parestesia, sonolência, tremor, alterações do EEG.
- Glaucoma de ângulo estreito, visão borrada.
- Ototoxicidade.
- Depressão, transtorno psicótico, delírio, ideação suicida, suicídio, comportamento hostil, ansiedade, agitação, mania, pesadelos.
- Retenção urinária, noctúria, transtornos urinários, alteração da creatinina sérica.
- Disfunção sexual.
- Depressão respiratória, alcalose respiratória aguda.
- Angioedema, síndrome de abstinência, febre, fadiga, distúrbio da fala, efeitos anticolinérgicos.

## Interações medicamentosas <sup>2</sup>

- *Associações contraindicadas*
  - Grepafloxacino, enflurano, fenotiazina, halofantrina têm o uso concomitante ao cloridrato de nortriptilina contraindicado devido ao elevado risco de cardiotoxicidade.
- *Interações de moderadas a graves:*
  - Ácido valproico, Bupropiona, cimetidina, fluconazol, terbinafina, alfapeginterferona 2B: aumentam os efeitos tóxicos do antidepressivo. Monitorar a concentração plasmática, sinais e sintomas de toxicidade do antidepressivo. Ajustes da dose do cloridrato de nortriptilina podem ser necessários.
  - Anti-inflamatórios não esteroides, femprocumona, acenocumarol, dicumarol: aumentam o risco de hemorragia. Monitorar sinais de hemorragia e ajustar dose dos fármacos, se necessário.
  - Atomoxetina tem sua concentração plasmática aumentada. Se o uso concomitante for necessário ajustar a dose da atomoxetina.
  - Clonidina pode ter seus efeitos diminuídos. Monitorar a pressão arterial para possível ajuste de dose dos anti-hipertensivos.
  - Fenotiazinas podem levar ao aumento da toxicidade do cloridrato de nortriptilina. Monitorar a concentração plasmática, sinais e sintomas de toxicidade do antidepressivo.
  - Nefopam pode aumentar o risco de crises convulsivas. Considerar a substituição do nefopam por outro analgésico.
  - Oximorfona pode aumentar o risco de íleo paralítico, depressão respiratória e depressão do sistema nervoso central. Monitorar uso e diminuir dose dos fármacos se necessário.
  - Rifapentina diminui o efeito do cloridrato de nortriptilina. Monitorar as concentrações plasmáticas da nortriptilina. Ajustes de doses podem ser necessários.
  - Sertralina, inibidores da MAO, linezolida em

uso concomitante ao cloridrato de nortriptilina pode levar a neurotoxicidade, convulsões e síndrome serotoninérgica. Monitorar a concentração plasmática da nortriptilina e reduzir a dose se necessário.

- Simpaticomiméticos em uso concomitante ao cloridrato de nortriptilina podem levar à hipertensão, arritmia cardíaca e taquicardia. Monitorar o uso e reduzir a dose do simpaticomimético se necessário.

## Orientações aos pacientes <sup>2,3</sup>

- Orientar o paciente a relatar o uso concomitante de qualquer outro medicamento, inclusive aqueles usados anteriormente ao início do tratamento com cloridrato de nortriptilina.
- Orientar o paciente a relatar o uso de cloridrato de nortriptilina antes de qualquer cirurgia ou procedimento.
- Orientar o paciente a relatar sintomas de síndrome serotoninérgica (sintomas gastrointestinais mudanças no status mental, instabilidade autonômica, mudanças neuromusculares e crises convulsivas), bem como confusão, hostilidade, mania, psicose, mudanças de comportamento e pensamento suicida.
- Alertar para que o uso de bebida alcoólica seja evitado.
- Informar que a resposta terapêutica pode demorar até duas semanas para surgir após o início do uso do medicamento.
- Mulheres devem informar ao médico o uso do medicamento se estiverem planejando engravidar ou amamentar.
- Orientar sobre a importância de relatar mudanças na frequência cardíaca.
- Advertir para não dirigir e operar com máquinas que exijam atenção.
- Informar que o fármaco pode causar efeitos anticolinérgicos, ganho de peso, inchaço, per-

da de apetite, náusea, astenia, dor de cabeça e fadiga.

- Advertir para que o uso de cloridrato de nortriptilina não seja descontinuado de maneira repentina.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: Atravessa a placenta. A nortriptilina tem sido associada a efeitos teratogênicos em relatos de casos humanos, no entanto, uma relação causal clara não foi estabelecida. Devido aos efeitos teratogênicos relatados, o uso de nortriptilina durante a gravidez deve ser evitado, se possível, especialmente durante o primeiro trimestre. No entanto, o perigo do fracasso no tratamento da depressão maior deve ser ponderado em relação ao potencial de efeitos teratogênicos. Se a gravidez ocorrer durante o tratamento, a paciente deve ser avisada sobre as possíveis consequências para o feto.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Uso não recomendado. Nortriptilina é excretada no leite materno em baixas concentrações.

#### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: Usar com cautela em pacientes com insuficiência renal.

#### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Evitar o uso em pacientes idosos devido ao risco aumentado de efeitos antico-

linérgicos (boca seca, constipação, distúrbio visual) e sedativos, especialmente em pacientes com história de quedas ou fraturas, demência, comprometimento cognitivo, delírio, síncope e homens com sintomas de hiperplasia prostática benigna. Pode ocorrer ataxia, bradicardia, síncope, hipotensão ortostática, quedas e comprometimento da função psicomotora. Usar com cautela, titular a dose e monitorar cuidadosamente, particularmente a ocorrência de toxicidade cardiovascular.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 3 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 1.083, de 02 de outubro de 2012. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas>. 2012.
- 5 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.

## 96. ÓLEO MINERAL

### Apresentação <sup>1</sup>

- Óleo

### Indicação por diretriz do Ministério da Saúde <sup>2,3</sup>

- Emoliente para pele seca.

### Outras indicações <sup>4,3,5</sup>

- Constipação.

### Contraindicações <sup>3</sup>

- Apendicite.
- Crianças menores do que 6 anos de idade (administração oral) – o óleo mineral não é indicado, já que esta população é mais propensa a aspiração de gotículas de óleo, o que pode produzir pneumonia lipídica.
- Colostomia/ileostomia.
- Diverticulite.
- Hipersensibilidade a produtos à base de óleo mineral.
- Colite ulcerativa.
- Sangramento retal.

### Precauções <sup>5,3</sup>

- Usar com cuidado em casos de:
  - Náusea;
  - Vômito;
  - Dor abdominal;
  - Mudança brusca no hábito intestinal persistente por 2 semanas;
  - Evitar uso prolongado.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).
- Idosos (ver Apêndice E).

### Esquemas de administração <sup>4,3</sup>

#### Crianças

- *Constipação*

- De 6 a 12 anos de idade: 5 a 15 mL/dia por via oral à noite, em dose única ou em administrações divididas. Usar por, no máximo, uma semana. Dose máxima: 15 mL em 24 horas.
- Maiores de 12 anos de idade: 15 a 45 mL/dia por via oral à noite, em dose única ou em administrações divididas. Usar por, no máximo, uma semana. Dose máxima: 45 mL em 24 horas.
- *Emoliente para pele seca*: Aplicar o produto sobre a pele, conforme necessidade ou orientação de profissional da saúde.

#### Adultos

- *Constipação*: 15 a 45 mL/dia, por via oral à noite, em dose única ou em administrações divididas. Dose máxima: 45 mL em 24 horas. Usar por, no máximo, uma semana.
- *Emoliente para pele seca*: Aplicar o produto sobre a pele, conforme necessidade ou orientação de profissional da saúde.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>4,3</sup>

- Início de ação: 6 a 8 horas após administração oral (constipação).
- Biodisponibilidade oral: 30 a 60%.
- Eliminado pelas fezes.
- Efeitos adversos <sup>3</sup>
- Diminuição da absorção de vitaminas.
- Incontinência anal.
- Obstrução granulométrica do ureter.
- Pneumonia.
- Interações medicamentosas <sup>3</sup>
- Não foram encontradas interações medicamentosas que atendessem aos critérios preestabelecidos para este formulário.

### Orientações aos pacientes <sup>5,3</sup>

- Orientar para adequada ingestão de água.

Beber ao menos 6 a 8 copos cheios com água (240 mL cada) ou outro líquido todos os dias em que estiver fazendo o uso de qualquer laxante, para ajudar no amolecimento das fezes.

- Orientar para não administrar cerca de 2 horas próximo às refeições, pois pode interferir na absorção dos nutrientes e vitaminas dos alimentos.
- Orientar para que o paciente não utilize o medicamento imediatamente antes de dormir, visando a evitar a aspiração de gotículas de óleo.
- Orientar o paciente para relatar sintomas de pancreatite ou hepatotoxicidade.
- Administrar preferencialmente à noite, uma vez que, quanto mais lento o peristaltismo, maior o tempo de trânsito, o que melhora o efeito laxante.
- Informações adicionais para o processo de orientação do paciente estão disponíveis na versão do FTN para o usuário.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: Informação indisponível
- Comentário: Não se sabe se o óleo mineral atravessa a placenta. O risco fetal não pode ser descartado. As evidências disponíveis são inconclusivas ou inadequadas para determinar risco fetal quando utilizado em gestantes ou mulheres com potencial para engravidar. Hipoprotrombinemia e doença hemorrágica do recém-nascido relatadas após administração oral crônica durante a gravidez. Usar na gravidez somente se os benefícios potenciais para a mãe justificarem os riscos para o feto.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Não se sabe se o óleo mineral é distribuído no leite materno. Risco ao lactente não pode ser descartado. Devido à falta de informação de segurança, recomenda-se avaliar o risco benefício e usar com cautela.

#### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Óleo mineral é considerado inapropriado para idosos, quando administrado por via oral, devido ao potencial risco de aspiração, pneumonia lipídica e outros efeitos adversos. Considerar o uso de alternativas mais seguras.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual de Condutas para Úlceras Neurotróficas e Traumáticas - Série J. Cadernos de Reabilitação em Hanseníase; n. 2. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_feridas\\_final.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_feridas_final.pdf). 2002.
- 3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 Wolters Kluwer. Up To Date. Disponível em: <https://www.uptodate.com>. 2017.
- 5 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.



## 97. OMEPRAZOL

### Apresentações<sup>1</sup>

- Cápsulas 10 mg e 20 mg.

### Indicações<sup>2,3,4</sup>

- Úlcera gástrica ou duodenal.
- Doença do refluxo gastroesofágico.
- Síndrome de Zollinger-Ellison.
- Adjuvante na erradicação de *Helicobacter pylori*.
- Esofagite erosiva.
- Úlcera péptica induzida por AINES.
- Estenose esofágica.

### Contraindicações<sup>4</sup>

- Hipersensibilidade ao omeprazol, a outros benzimidazóis ou a outros componentes da formulação.

### Precauções<sup>4,3</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Síndrome de Bartter, hipopotassemia, dietas restritas em sódio e alcalose respiratória;
  - Deficiência de cianocobalamina (vitamina B12), hipomagnesemia, gastrite atrófica e fratura
  - por osteoporose;
  - Nefrite intersticial aguda;
  - Neoplasia gástrica antes do início do tratamento;
  - Pacientes asiáticos;
  - Risco de diarreia por *Clostridium* em pacientes hospitalizados.
- Em crianças com menos de 1 ano de idade: segurança e eficácia não estão estabelecidas.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (Apêndice A).
- Aleitamento materno (Apêndice B).
- Insuficiência hepática (Apêndice C).

### Esquemas de administração<sup>5,6,3,4</sup>

#### Crianças

- *Úlcera gástrica ou duodenal, doença do refluxo gastroesofágico, Síndrome de Zollinger-Ellison, úlcera péptica induzida por AINES:*  
De 0 a 2 anos: 700 microgramas/kg/dia, por via oral, uma vez ao dia. Se necessário, dobrar a dose a cada duas semanas, até o máximo de 3 mg/kg/dia. Dose máxima: 20 mg/dia.
- *Doença do refluxo gastroesofágico, esofagite erosiva*
  - De 5 a 10 kg: 5 mg, por via oral, uma vez ao dia.
  - De 10 a 20 kg: 10 mg, por via oral, uma vez ao dia.
  - Acima de 20 kg: 20 mg, por via oral, uma vez ao dia.
- *Erradicação de Helicobacter pylori*
  - De 15 a 30 kg: 10 mg, por via oral, duas vezes ao dia, em tratamento combinado com antimicrobianos.
  - Acima de 30 kg: 20 mg, por via oral, duas vezes ao dia, em tratamento combinado com antimicrobianos.

#### Adultos

- *Úlcera gástrica ou duodenal:* Iniciar com 20 mg, por via oral, uma vez ao dia. Ajustar para 40 mg, por via oral, uma vez ao dia nos casos graves e recorrentes.
- *Doença do refluxo gastroesofágico:* Iniciar com 20 mg, por via oral, uma vez ao dia, por até 4 semanas. Ajustar para 40 mg, por via oral, uma vez ao dia, nos casos refratários. Manutenção com 10 mg a 20 mg, por via oral, por dia.
- *Síndrome de Zollinger-Ellison:* Iniciar com 60 mg, por via oral, uma vez ao dia, até o máximo de 120 mg ao dia. Doses acima de 80 mg devem ser divididas em 2 tomadas diárias.

- *Erradicação de Helicobacter pylori*: 20 mg, por via oral, 2 vezes ao dia, em tratamento combinado com antimicrobianos.
- *Esofagite erosiva; úlcera péptica induzida por AINES; estenose esofágica*: 20 mg, por via oral, uma vez ao dia.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>4, 6, 3</sup>

- Biodisponibilidade de 30% a 40% - reduzida na presença de alimentos.
- Pico de concentração de 10 a 90 minutos.
- Ligação às proteínas 95% a 96%.
- Metabolismo hepático pela CYP2C19.
- Excreção renal em 77%, fecal (16% a 19%).
- Meia-vida de eliminação de 0,5 a 1 hora.

### Efeitos adversos <sup>4</sup>

- Angina, palpitações, fenômeno de Raynaud, aumento do risco de eventos cardíacos, hipertensão, edema periférico.
- Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme, eritema nodoso, vasculite, alopecia, eritroderma, urticária, exantema (2%).
- Aumento de peso, hipercalcemia, hipoglicemia, deficiência de vitamina B12, galactorreia, ginecomastia, hipopotassemia, hipomagnese-mia, hiponatremia.
- Tumor carcinóide gastrointestinal, alterações celulares, pólipos gástricos, pancreatite, infecção por clostridium e campylobacter, candidíase esofágica, gastrite atrófica, dor abdominal (5%), vômitos (3%), náusea (4%), diarreia (4%), constipação (2%), flatulência (3%), hipergastrinemia, regurgitação ácida (2%).
- Agranulocitose, anemia hemolítica, anemia megaloblástica, neutropenia, pancitopenia, trombocitopenia.
- Insuficiência hepática, necrose hepática, encefalopatia hepática, colestase.

- Anafilaxia, lúpus eritematoso sistêmico.
- Rabdomiólise, miosite, fratura óssea, distúrbio muscular, dor lombar (1%).
- Alteração do estado mental, ataxia, astenia (2%), vertigem, tontura (2%), cefaleia (7%).
- Neuropatia óptica isquêmica anterior, atrofia óptica, neurite óptica.
- Depressão, comportamento agressivo, alucinações.
- Insuficiência renal, nefrite intersticial aguda, elevação da creatinina sérica.
- Pneumonia nosocomial, pneumonia comunitária, infecção do trato respiratório superior (2%), tosse (1%).
- Angioedema, febre.

### Interações medicamentosas <sup>4</sup>

- *Interações de moderadas a graves*:
  - Atazanavir, indinavir: podem ter eficácia do antirretroviral reduzida com possível resistência ao HIV. Essas associações não são recomendadas. Caso necessário, a associação com o atazanavir deve respeitar intervalo de 12 horas entre a administração dos dois fármacos e não ultrapassar a dose de 20 mg de omeprazol.
  - Carbamazepina pode ter o risco de toxicidade aumentado. Monitorar níveis plasmáticos de carbamazepina e sinais de toxicidade (ataxia, nistagmo, diplopia, cefaleia, vômito, apneia, convulsão, coma). Reduzir a dose da carbamazepina, quando necessário.
  - Clopidogrel pode ter o efeito antiagregante plaquetário reduzido e aumento do risco de trombose. Utilizar medicamentos com menor efeito inibitório da CYP2C19 como o pantoprazol ou lansoprazol.
  - Digoxina pode ter o risco de toxicidade aumentado (náusea, vômito, arritmia). Monitorar os níveis plasmáticos de digoxina e sintomas de toxicidade, especialmente quando iniciar ou descontinuar o omeprazol.

- Erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*) pode reduzir a eficácia do omeprazol. A associação deve ser evitada.
  - Ferro pode ter a redução da biodisponibilidade do ferro não-heme. Monitorar a eficácia do tratamento com ferro e considerar a administração de ferro por via parenteral.
  - Fluconazol, voriconazol levam ao aumento das concentrações plasmáticas do omeprazol. Quando a terapia com voriconazol é combinada com omeprazol em doses iguais ou acima de 40 mg recomenda-se a redução pela metade da dose do omeprazol e ajuste da dose do voriconazol. Durante o tratamento com o fluconazol não é necessário ajuste de dose do omeprazol. Monitorar efeitos adversos relacionados ao omeprazol.
  - *Ginkgo biloba*: redução da eficácia do omeprazol. Aumentar a dose, se necessário.
  - Levotiroxina: leva ao aumento dos níveis de TSH. Monitorar os níveis de TSH e ajustar a dose da levotiroxina quando necessário.
  - Metotrexato: pode ter o risco de toxicidade ao metotrexato aumentado. Monitorar o paciente e se necessário, descontinuar temporariamente o omeprazol ou considerar o uso de um anti-histamínico H2 (ranitidina).
  - Micofenolato de mofetila: redução da concentração plasmática do micofenolato podendo causar rejeição e vasculopatia de transplante. Considerar aumento da dose do micofenolato de mofetila.
  - Raltegravir, saquinavir: podem ter aumento nas suas concentrações plasmáticas. Monitorar o paciente para potencial toxicidade ao saquinavir (sintomas gastrointestinais, aumento de triglicerídeos, prolongamento do intervalo QT e trombose venosa profunda) e ao raltegravir (sintomas gastrointestinais, miopatia, rabdomiólise, anemia e neutropenia). Reduzir a dose do saquinavir quando necessário. Não é recomendado o ajuste de dose da raltegravir durante a administração associada com o omeprazol.
  - Ritonavir, tipranavir: redução da eficácia do omeprazol. Aumentar a dose de omeprazol em pacientes sintomáticos e evitar doses de omeprazol superior a 40 mg/dia no tratamento com o ritonavir.
  - Tacrolimo pode ter a concentração plasmática aumentada. Evitar a associação, mas se necessária a administração de ambos; ajustar a dose do tacrolimo e monitorar os sintomas de toxicidade (nefrotoxicidade e mielossupressão).
  - Varfarina pode ter seu efeito aumentado. Monitorar o tempo de protrombina quando o omeprazol é adicionado, ou quando sua dose é alterada, ou ainda quando seu uso é descontinuado durante o tratamento com a varfarina. Ajustar a dose da varfarina para manter o nível de coagulação desejável.
- Orientações aos pacientes** <sup>7, 3, 4, 8</sup>
- Orientar para a ingestão das cápsulas intactas e inteiras com estômago vazio, 30 a 60 minutos antes de uma refeição (preferentemente café da manhã). Os grânulos não devem ser mastigados e nem triturados.
  - Para pacientes com dificuldade de deglutição, orientar para abrir as cápsulas no momento da administração, misturar os grânulos intactos em bebida ácida como suco de maçã ou laranja e, em seguida, beber um copo de água.
  - Alertar que omeprazol não deve ser utilizado para alívio imediato de ardência epigástrica, pois pode levar 1 a 4 dias para alcançar o efeito completo. Antiácidos podem ser administrados concomitantemente para alívio da dor.
- Aspectos farmacêuticos** <sup>4, 3</sup>
- Armazenar em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C e protegido da luz e umidade.

**Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: Atravessa a placenta. Não há estudos controlados em mulheres grávidas, porém há relatos de anormalidades congênitas no feto que não foram comprovados por dados epidemiológicos. Usar na gravidez somente se os benefícios potenciais para a mãe justificarem os riscos para o feto.

**Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Distribuído no leite materno. Risco ao lactente não pode ser descartado. Devido à falta de informação de segurança, recomenda-se avaliar o risco benefício e descontinuar o medicamento ou a amamentação.

**Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Reduzir a dose do omeprazol, especialmente em pacientes em terapia de longo prazo. Recomenda-se 10 mg, por via oral, uma vez ao dia.

**Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.

- 2 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 3 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 5 World Health Organization. WHO Model Formulary for Children. Disponível em: 2010.
- 6 Klasco R. K. (Ed). Martindale. The Extra-Pharmacopoeia. Thomsom Micromedex. Disponível em: <http://www.portaldapesquisa.com.br/>. 2016.
- 7 Koda-Kimble et al. Applied therapeutics: the clinical use of drugs. 9th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. 2944 p.
- 8 American Society of Health-System Pharmacists. American Hospital Formulary Service/ Drug Information. Disponível em: <http://www.ahfsdruginformation.com/>. 2016.

**98. ONDANSETRONA, CLORIDRATO****Apresentações**<sup>1</sup>

- Comprimidos 4 mg e 8 mg.
- Comprimidos orodispersíveis 4 mg e 8 mg.

**Outras indicações**<sup>2,3,4</sup>

- Profilaxia de náusea e vômito induzidos por medicamentos antineoplásicos com potencial emetogênico moderado e alto.
- Profilaxia de náusea e vômito induzidos por radioterapia em adultos.
- Profilaxia de náusea e vômito pós-cirúrgico.

**Contraindicações**<sup>2,4</sup>

- Hipersensibilidade à ondansetrona ou outro componente da formulação.
- Síndrome congênita de QT longo.

**Precauções**<sup>2,5,4</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Pacientes com sensibilidade cruzada com antagonistas seletivos dos receptores 5-HT<sub>3</sub>;
  - Cirurgia adenotonsilar;
  - Obstrução intestinal subaguda;

- Íleo progressivo ou distensão gástrica;
- Pacientes com insuficiência cardíaca, bradiaritmias e distúrbios eletrolíticos; monitorar eletrocardiograma;
- Pacientes fenilcetonúricos (comprimidos podem conter aspartame);
- Crianças com idade inferior a 4 meses; monitoramento rigoroso.
- Não estimula o peristaltismo gástrico ou intestinal. Não usar em substituição à sucção nasogástrica.
- Categoria de risco na gestação (FDA): B (ver apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).
- Insuficiência hepática (ver apêndice C).

#### **Esquemas de administração** <sup>4,5</sup>

##### **Crianças de 4 a 11 anos:**

- *Profilaxia de náusea e vômito induzidos por quimioterapia:* 4 mg, por via oral, 30 minutos antes da quimioterapia, repetir 4 e 8 horas após a primeira dose e prosseguir com 4 mg a cada 8 horas por 1 a 2 dias após o término da quimioterapia.

##### **Crianças acima de 12 anos e adultos**

- *Profilaxia de náusea e vômito induzidos por quimioterapia:* 8 mg, por via oral, 30 minutos antes da quimioterapia, repetir 8 horas após a primeira dose e prosseguir com 8 mg a cada 12 horas por 1 a 2 dias após o término da quimioterapia. Alternativamente, em adultos, 24 mg em dose única, por via oral, 30 minutos antes do início de quimioterapia com alto potencial emetogênico.
- *Profilaxia de náusea e vômito induzido por radioterapia:* 8 mg, por via oral, 1 a 2 horas antes da sessão de radioterapia, e após a primeira dose, administrar doses subsequentes a cada 8 horas, por cada dia de sessão e por 1 a 2 dias após o término da radioterapia.
- *Profilaxia de náusea e vômito pós-cirúrgico:* 16

mg, por via oral, 1 hora antes da indução da anestesia.

#### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes** <sup>4,3,5</sup>

- Boa absorção após a administração oral. Alimentos aumentam levemente a absorção.
- Biodisponibilidade oral: 56%. Sofre metabolismo de primeira passagem.
- Pico de ação: 2 horas.
- Ligação às proteínas plasmáticas: 70 a 76%.
- Meia-vida de eliminação: 3 a 6 horas. Em pacientes com insuficiência hepática pode chegar a 20 horas.

#### **Efeitos adversos** <sup>4</sup>

- Obstrução intestinal.
- Constipação (11%).
- Xerostomia (5%).

#### **Interações medicamentosas** <sup>4</sup>

- *Associações contraindicadas*
  - Apomorfina em uso concomitante com cloridrato de ondansetrona é contraindicado pelo risco aumentado de hipotensão profunda e alteração de consciência.
  - Mesoridazina em uso concomitante com cloridrato de ondansetrona é contraindicado pelo risco aumentado de prolongamento do intervalo QT.
- *Interações de moderadas a graves:*
  - Donepezila e hidroxicloroquina em uso concomitante com cloridrato de ondansetrona podem resultar em risco aumento de prolongamento do intervalo QT. Monitorar rigorosamente a cardiotoxicidade (eletrocardiograma).
  - Ciclofosfamida e tramadol podem ter sua eficácia reduzida em uso concomitante com cloridrato de ondansetrona. Monitorar resposta terapêutica desses fármacos.



**Orientações aos pacientes** <sup>4,5</sup>

- Alertar para sintomas relacionados a reações de hipersensibilidade como anafilaxia e broncoespasmo.
- Orientar paciente a buscar atenção médica se apresentar sintomas: desmaio, tontura, falta de ar, arritmias cardíacas e síncope.
- Informar pacientes com fenilcetonúria sobre a possibilidade de os comprimidos conterem aspartame.
- Orientar para ingerir uma dose oral adicional se ocorrer vômito em até 30 minutos após a administração. Consultar o médico, se o vômito persistir.

**Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: B
- Comentário: Atravessa a placenta. Estudos em animais não demonstraram efeito adverso no feto, mas não há estudos suficientes em mulheres grávidas. Usar na gravidez somente se os benefícios potenciais para a mãe justificarem os riscos para o feto.

**Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Não se sabe se este medicamento é distribuído no leite materno. Risco ao lactente não pode ser descartado. Devido à falta de informação de segurança, recomenda-se avaliar o risco benefício e se usado durante a amamentação ter cautela.

**Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Usar com cautela e reduzir dose em pacientes com insuficiência hepática, depuração hepática é reduzida e meia-vida é aumentada nessa condição. Em pacientes com insuficiência hepática grave (score de Child-Pugh acima de 10) a dose máxima diária é de 8 mg.

**Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 3 Klasco R. K. (Ed). Martindale. The Extra-Pharmacopoeia. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://www.portaldapesquisa.com.br/>. 2016.
- 4 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 5 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

**99. OSELTAMIVIR, FOSFATO****Apresentações** <sup>1</sup>

- Cápsulas 30mg, 45mg e 75mg.

**Indicações** <sup>2, 3, 4</sup>

- Prevenção e tratamento da infecção pelo vírus influenza.

**Contraindicações** <sup>5, 6</sup>

- Hipersensibilidade ao oseltamivir ou a qualquer componente da formulação.

**Precauções** <sup>3, 4, 5, 6, 7</sup>

- Usar com cuidado em casos de:

- alergia prévia ao fármaco. Interromper se ocorrerem episódios de alergia.
- pacientes com intolerância hereditária à frutose. Uma dose fornece 2g de sorbitol e pode causar dispepsia ou diarreia nesses pacientes.
- O risco de ocorrência de comportamento anormal e sintomas neuropsiquiátricos, especialmente em crianças. Monitorizar.
- Oseltamivir não é substituto da vacinação.
- Segurança e eficácia para o tratamento da infecção pelo vírus influenza não estabelecido para crianças com menos de 2 semanas de idade.
- Risco de ocorrência de reações cutâneas como necrólise epidermal tóxica, síndrome Stevens-Johnson e eritema multiforme. Interromper oseltamivir se ocorrerem tais reações.
- Pode ocorrer infecção bacteriana secundária.
- Indicado apenas para os casos que tenham condições e fatores de risco para complicações, independentemente da situação vacinal, mesmo em atendimento ambulatorial.
- Segurança e eficácia para a prevenção da infecção pelo vírus Influenza não estabelecido para crianças com menos de 1 ano de idade.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (Ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).
- Hepatopatas (Ver Apêndice C).
- Insuficiência renal (Ver Apêndice D).
- Uso em idosos (Ver apêndice E).

#### **Esquemas de administração <sup>4</sup>**

##### **Crianças**

- *Tratamento da infecção pelo vírus Influenza*
- Recém-nascido pré-termo: 1mg/kg de 12/12horas, até 38 semanas de idade.
- Período Neonatal:  
Menores de 38 semanas de idade: 1mg/Kg de 12 em 12 horas, por 5 dias.  
Entre 38 e 40 semanas de idade: 1mg/kg, de 12 em 12 horas, por 5 dias.

Maiores de 40 semanas de idade: 3mg/kg, de 12 em 12 horas por 5 dias.

- Menores de 1 ano de idade
- De 0 a 8 meses de idade: 3mg/kg, via oral, de 12 em 12h , por 5 dias.
- De 9 a 11 meses de idade: 3,5mg/kg, via oral, de 12 em 12h , por 5 dias.
- Maiores de 1 ano de idade:  
Menor ou igual a 15 kg: 30mg, via oral, 12 em 12h, por 5 dias.  
De 5 a 23 kg: 45mg, via oral, 12 em 12horas, por 5 dias.  
De 23kg a 40 kg: 60 mg, via oral, 12/12 horas, por 5 dias.  
Maior que 40 kg: 75 mg, via oral, 12 em 12 horas, por 5 dias.
- *Prevenção da infecção pelo vírus Influenza*
- Menores de 1 ano de idade:  
De 0 a 8 meses de idade: 3mg/kg, via oral, uma vez ao dia, por 10 dias.  
De 9 a 11 meses de idade: 3,5mg/kg, via oral, uma vez ao dia por 10 dias.
- Maiores de 1 ano de idade  
Menor ou igual a 15 kg: 30 mg, via oral, uma vez ao dia, por 10 dias.  
De 15 kg a 23 kg: 45 mg, via oral, uma vez ao dia, por 10 dias.  
De 23 kg a 40 kg: 60 mg, via oral, uma vez ao dia, por 10 dias.  
Maior que 40 kg: 75 mg, via oral, uma vez ao dia, por 10 dias.

##### **Adultos**

- *Tratamento da infecção pelo vírus Influenza:* 75 mg, via oral, de 12 em 12 horas, por 5 dias.
- *Prevenção da infecção pelo vírus Influenza:* 75 mg, via oral, 1 vez ao dia, por 10 dias.

##### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>5,6</sup>**

- Oseltamivir é o pró-fármaco do carboxilato de oseltamivir, seu metabólito ativo. Mais de

90% do oseltamivir é transformado em carboxilato de oseltamivir pelas esterases hepáticas.

- Para o metabólito ativo:
- Biodisponibilidade: 80%.
- Tempo para pico de concentração plasmática: 3 a 4 horas.
- Meia-vida de eliminação: 6 a 10 horas.
- Eliminação renal: mais de 99%.

### Efeitos adversos <sup>5,6</sup>

- Eritema multiforme, edema facial, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.
- Hemorragia gastrointestinal, colite hemorrágica.
- Hepatite. Anafilaxia.
- Comportamento anormal, delírio, vertigem.
- Dor abdominal (2 a 5%), náusea (8 a 10%), vômito (adultos e adolescentes: 2 a 8%; crianças 8 a 16%).
- Cefaleia (tratamento 2%; profilaxia 17%).
- Arritmia cardíaca.
- Alimentos não alteram significativamente a absorção do ou o pico de concentração.

### Interações medicamentosas <sup>5</sup>

- *Interações de moderadas a graves:*
- Varfarina: aumento no risco de sangramento. Monitorar. Considerar monitoramento mais frequente do índice internacional normalizado (RNI)e, se necessário, fazer ajuste na dose de varfarina para alcançar o nível de anticoagulação desejado.

### Orientação aos pacientes <sup>3,4,5,6,7</sup>

- Oseltamivir não substitui a vacinação, que ainda é o meio mais efetivo de prevenir as infecções pelo vírus influenza.
- Pode induzir resistência aos vírus influenza se utilizado de forma indiscriminada.
- Salientar a importância de seguir o tratamen-

to prescrito até o fim, mesmo com o desaparecimento dos sintomas.

- Questionar sobre a intenção de engravidar ou amamentar. Recomendar o uso apenas se benefícios para a mãe ultrapassarem o risco potencial para o feto.
- Orientar e estimular a adotar medidas de controle de infecção pelo vírus influenza.
- Orientar que melhores resultados ocorrem quando a terapêutica é administrada até 48 horas após o início dos sintomas.
- Aconselhar a informar imediatamente sinais/sintomas de eventos neuropsiquiátricos (comportamento anormal, delírio, alucinações).
- Orientar a administração com alimento para minimizar irritação gástrica.
- Aconselhar a ingerir uma dose esquecida o mais breve possível, mas se a próxima dose estiver prevista para menos de 2 horas, omitir a dose esquecida.

### Aspectos farmacêuticos <sup>5,6,7</sup>

- Armazenar as cápsulas na embalagem original, fechada, com temperatura entre 15°C a 30°C.
- As cápsulas podem ser abertas e seu conteúdo misturado com uma pequena quantidade de alimento adoçado, como água com açúcar ou calda de chocolate, imediatamente antes da administração.

### Apêndice A - Fármacos e gestação

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: Mulheres grávidas apresentam maior risco de complicações graves decorrentes da gripe, o que pode levar a resultados adversos na grávida ou no feto, incluindo morte materna, partos prematuro, defeitos congênitos, baixo peso ao nascer e tamanho pequeno do feto para a idade gestacional. Gestantes, mesmo vacinadas, devem ser tratadas na dose

habitual para adultos, indicado também na ausência de sinais de agravamento. O oseltamivir não demonstrou aumento do risco de defeitos congênitos, no entanto, devido à falta de estudos controlados em mulheres, o risco não pode ser desclassificado.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Distribuído em baixas concentrações no leite materno. Risco ao lactente não pode ser descartado. Devido à falta de informação de segurança, recomenda-se avaliar o risco benefício e usar com cautela.

#### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Ajustes de dose não são necessários. Segurança e eficácia não estabelecidas em casos de insuficiência hepática.

#### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: Comprometimento renal leve com depuração de creatinina entre 60 e 90 mL/minuto: Tratamento: 75 mg, a cada 12 horas, durante 5 dias. Profilaxia: 30 mg, uma vez ao dia, durante 10 dias.
- Comprometimento renal moderado com clearance de creatinina entre 30 e 60 mL/minuto: Tratamento: 30 mg, duas vezes ao dia, durante 5 dias. Profilaxia: 30 mg, uma vez ao dia, durante 10 dias.
- Comprometimento renal severo com clearance de creatinina entre 10 e 30 mL/minuto: Tratamento: 30 mg, uma vez ao dia, durante 5 dias. Profilaxia: 30 mg, uma vez ao dia, em dias alternados, durante 10 dias.
- Pacientes com hemodiálise com clearance de creatinina menor ou igual a 10 mL/minuto: Tratamento: 30 mg após cada sessão de hemodiálise, por 3 sessões (total de 3 doses). Pro-

filaxia: 30 mg, após cada sessão alternada de hemodiálise, durante 10 dias.

- Pacientes em diálise peritoneal contínua ambulatorial (DPCA) com clearance de creatinina menor ou igual a 10 mL/minuto: Tratamento: 30 mg, em dose única, imediatamente após troca da diálise. Profilaxia: 30 mg, uma vez por semana, imediatamente após troca da diálise, em duas sessões (total de 2 doses).”

#### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Não requer ajuste de dose, exceto o relacionado com a insuficiência renal.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf).2017.p.2010.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Doenças Infecciosas e Parasitárias?: Guia de bolso. 9th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 444 p.
- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/>. Ministério da Saúde; 2017.
- 4 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de tratamento de Influenza. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protolol> . 2018.
- 5 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/> . 2017.
- 6 EBSCO Health. Dynamed. Diposnível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017

7 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National For-

mulary. Disponível em: <http://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.

## 100. PARACETAMOL

### Apresentações<sup>1</sup>

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

### Indicações<sup>2,3,4,5,6</sup>

- Febre pós-imunização em crianças.
- Febre.
- Dor leve a moderada.

### Contraindicações<sup>7,8</sup>

- Doença hepática grave e ativa.
- Hipersensibilidade ao paracetamol ou a qualquer componente do produto.
- Insuficiência hepática grave.

### Precauções<sup>4,7,8</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Alcoolismo, desnutrição crônica: risco aumentado de lesão hepática;
  - Desidratação ou hemorragia. Risco aumentado de lesão hepática por hipovolemia;
  - História de anafilaxia ou reações de hipersensibilidade. Suspender em caso de suspeita;
  - Hipersensibilidade a sulfitos. Risco de reações alérgicas (incluindo anafilaxia e episódios asmáticos graves) em indivíduos susceptíveis.
  - Uso concomitante a múltiplas preparações contendo paracetamol.
- Reações dermatológicas graves e potencialmente fatais (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e pustulose exantemática generalizada aguda) podem ocorrer. Suspender o paracetamol.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).

- Insuficiência hepática (ver Apêndice C).
- Insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Uso em idosos (ver Apêndice E).

### Esquemas de administração<sup>2,3,8,7,4,6,9</sup>

#### Crianças até 12 anos

- *Febre pós-imunização*: A partir de 2 meses de idade: dose única de 60 mg, via oral, repetidas de 4 em 4 ou de 6 em 6 horas, se necessário.
- *Febre; dor leve a moderada*: 10 a 15 mg/kg/dose, via oral, a cada 4 ou 6 horas. Máximo: 75 mg/kg/dia.  
Nota: não exceder 5 administrações em 24 horas.

#### Adultos

- *Febre; dor leve a moderada*: 500 mg a 1.000 mg via oral, a cada 4 a 6 horas por dia. Máximo: 4 g/dia.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes<sup>7</sup>

- Absorção oral.
- Pico de concentração plasmática: 1 hora (adultos); 30 minutos (crianças). Biodisponibilidade oral: 85 a 98%.
- Alimentos atrasam o pico plasmático, mas não afetam a absorção.
- Taxa de ligação às proteínas plasmáticas: 10 a 25%.
- Metabolismo hepático.
- Excreção renal: menos de 5% na forma inalterada; biliar: 2,6%.
- Meia-vida de eliminação: 4 a 11 horas (recém-nascidos), 1,5 a 4,2 horas (crianças), 2 a 3 horas (adultos).



### **Efeitos adversos** <sup>7</sup>

- Hipertensão (1% a 5%), hipotensão (1% a 5%), edema periférico (1% a 5%), taquicardia (1% a 5%).
- Pustulose exantemática generalizada aguda, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, prurido (mais de 5%).
- Insuficiência hepática potencialmente fatal.
- Dor abdominal (1% a 5%), constipação (5% ou mais), náusea (adultos: 34% e crianças: menos de 5%), vômitos (adultos: 15% e crianças: 5%).
- Hipervolemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia.
- Pneumonite, atelectasia (menos de 5%).
- Cefaleia (1 a 10%), insônia (1 a 7%).
- Agitação (menos de 5%).

### **Interações medicamentosas** <sup>7</sup>

- *Interações de moderadas a graves:*
- Isoniazida: risco de hepatotoxicidade. Usar com cautela ou limitar o uso do paracetamol.
- Anticoagulantes cumarínicos (acenocumarol, varfarina): risco aumentado de sangramento. Reduzir o uso de paracetamol. Monitorar o tempo de protrombina ao iniciar ou interromper o uso do paracetamol.
- Carbamazepina: risco aumentado de hepatotoxicidade.
- Fenitoína: risco de redução da efetividade do paracetamol e aumento do risco de hepatotoxicidade. Monitorar sinais de hepatotoxicidade.
- Zidovudina: risco de neutropenia ou hepatotoxicidade. Evitar uso prolongado e múltiplas doses de paracetamol. Se uso concomitante prolongado for necessário, monitorar contagem de leucócitos e testes de função hepática, principalmente em desnutridos.

### **Orientações aos pacientes** <sup>7, 8, 10</sup>

- Alertar que não é seguro ultrapassar 4 g por dia.
- Alertar para a existência de diversas associações de venda livre contendo paracetamol. Risco de dano hepático se uso concomitante.
- Orientar pacientes e cuidadores para a leitura cuidadosa do rótulo, de modo a identificar a concentração do paracetamol líquido (mg/mL) e as instruções de uso quanto à correlação de número de gotas por mililitro.
- Instruir pacientes e cuidadores a utilizar o dispositivo de contagem de gotas disponível no medicamento, de modo a medir corretamente a dose do paracetamol líquido a ser administrado.
- Orientar para a ingestão dos comprimidos com um copo cheio de água.
- Pacientes não devem ingerir bebidas alcóolicas enquanto estiverem usando esse medicamento. Risco de dano hepático.
- Aconselhar pacientes que ingerem mais de 3 doses de bebidas alcoólicas por dia a consultarem profissionais de saúde antes de tomarem paracetamol.
- Alertar para interromper o tratamento e procurar rapidamente atendimento médico na ocorrência de exantema ou outras manifestações dermatológicas ou reações de hipersensibilidade.
- Orientar que em caso de dor e febre causadas por arboviroses como dengue ou chikungunya, a dipirona ou o paracetamol devem ser os medicamentos de escolha, já que os salicilatos, como o ácido acetilsalicílico, são contraindicados, pois podem causar ou agravar sangramentos.
- Alertar para procurar atendimento médico rápido se for ingerido dose acima da recomendada.

### Aspectos farmacêuticos <sup>11</sup>

- Manter à temperatura ambiente, entre 15 °C e 30 °C. Proteger da luz, calor e umidade.

### Apêndice A - Fármacos e gestação

- Categoria de risco na gravidez: B
- Comentário: Dados sobre o uso de paracetamol, por via oral, em mulheres grávidas não demonstraram aumento do risco de malformações congênitas graves, no entanto, usar na gravidez somente se os benefícios potenciais para a mãe justificarem os riscos para o feto.

### Apêndice B - Fármacos e amamentação

- Comentário: Distribuído em baixas concentrações no leite materno. Risco mínimo ao lactente, portanto, quando administrada por via oral é compatível com a amamentação.

### Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática

- Comentário: Contraindicado em pacientes com doença hepática ativa ou insuficiência hepática grave. Redução da dose pode ser necessária na insuficiência hepática leve a moderada, devido ao risco aumentado de lesão hepática.

### Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal

- Comentário: Em pacientes com insuficiência renal com depuração de creatinina (DCE) igual ou menor que 30 mL/minuto, pode ser necessário aumentar o intervalo entre as doses ou reduzir a dose total, devido ao risco aumentado de lesão hepática. Recomenda-se que o intervalo de dose seja a cada 4 horas, na insuficiência renal leve (DCE maior que 50 mL/minuto); a cada 6 horas na insuficiência renal moderada (DCE entre 10 e 50 mL/minuto) e a cada 8 horas na insuficiência grave

(DCE menor que 10 mL/minuto), se uso for realmente necessário. Em pacientes pediátricos uma dose de manutenção a cada 8 horas deve ser administrada após hemodiálise ou diálise peritoneal.

### Apêndice E - Fármacos e idosos

- Comentário: Apesar do prolongamento da meia vida de eliminação em idosos, não é necessário ajuste de dose específico em função da idade.

### Referências

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Febre de Chikungunya: manejo clínico. Disponível em: <http://portal.arquivos2.saude.gov.br/imagens/pdf/2015/fevereiro/19/febre-de-chikungunya-manejo-clinico.pdf>. 2015. p. 28.
- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos da Atenção Básica: Saúde das Mulheres. Disponível em: [http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/protocolo\\_saude\\_mulher.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/protocolo_saude_mulher.pdf). 2016. p.230.
- 4 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 5 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/>. Ministério da Saúde; 2017.

- 6 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Acolhimento à demanda espontânea: queixas mais comuns na Atenção Básica. Ministério da Saúde, editor. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/acolhimento\\_demanda\\_espontanea\\_queixas\\_comuns.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/acolhimento_demanda_espontanea_queixas_comuns.pdf). 2012. p. 290.
- 7 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 8 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 9 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: Adulto e criança. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/14/dengue-manejo-adulto-crianca-5d.pdf>. 2015.
- 10 Klasco R. K. (Ed). Martindale. The Extra-Pharmacopoeia. Thomsom Micromedex. Disponível em: <http://www.portaldapesquisa.com.br/>. 2016.
- 11 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico da Anvisa. Informação do produto. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp). 2017.

## 101. PASTA D'ÁGUA

### Apresentações<sup>1</sup>

- Pasta contendo 25% de óxido de zinco, 25% de talco, 25% de glicerol e 25% de água de cal.

### Indicação por diretriz do Ministério da Saúde<sup>1,2</sup>

- Afecções vesiculares e na presença de exsudação como antisséptico, secativo, antipruriginoso e cicatrizante.

### Outras indicações<sup>3</sup>

- Irritações cutâneas leves e escoriações.
- Cicatrização da pele rachada e assaduras.

### Contraindicações<sup>3</sup>

- Hipersensibilidade ao óxido de zinco ou a algum componente da formulação.

### Precauções<sup>3</sup>

- Apenas para uso externo.
- Não aplicar nos olhos.

### Esquemas de administração<sup>1,3,2</sup> Adultos e Crianças

- *Afecções vesiculares e na presença de exsudação como antisséptico, secativo, antipruriginoso e cicatrizante:* Aplicar nas áreas afetadas, duas a três vezes ao dia, exceto em zonas pilosas.
- *Irritações cutâneas leves e escoriações; cicatrização da pele rachada e assaduras:* Aplicar na área afetada, quantas vezes forem necessárias,.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes<sup>3</sup>

- Não há absorção sistêmica relevante.

### Efeitos adversos<sup>3</sup>

- Sensibilidade da pele, irritação (entre 1 – 10%).
- Também são citados: urticária, inchaço na face ou mãos, inchaço ou formigamento na boca ou garganta, aperto no peito, dificuldade para respirar.

### Interações medicamentosas<sup>4,3</sup>

- Não foram encontradas interações medicamentosas que atendessem aos critérios pré-estabelecidos para este formulário.

**Orientações aos pacientes** <sup>4,3</sup>

- Orientar para evitar contato com olhos e mucosas.
- Orientar, em caso de contato com olhos e mucosas, lavar abundantemente com água por, ao menos, 15 minutos.
- Orientar que a intoxicação ocorre se o produto for ingerido, acidental ou intencionalmente. Nesse caso, deve-se dar água ou leite imediatamente. No entanto, não oferecer água ou leite se a pessoa estiver vomitando ou estiver sonolenta.
- Esclarecer que em caso de intoxicação com a pasta d'água os sintomas que podem aparecer são: calafrios, tosse, febre, diarreia, irritação oral e esofágica, náusea e vômito, dor no estômago, icterícia.
- Informar que o óxido de zinco/pasta d'água não é muito venenoso se ingerido. A recuperação em logo prazo é muito provável.

- Informações adicionais para o processo de orientação do paciente estão disponíveis na versão do FTN para o usuário.

**Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário Nacional. 2005.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/259372/FNFB+2\\_Revisao\\_2\\_COFAR\\_setembro\\_2012\\_atual.pdf/20eb2969-57a9-46e2-8c3b-6d79dc-cf0741](http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/259372/FNFB+2_Revisao_2_COFAR_setembro_2012_atual.pdf/20eb2969-57a9-46e2-8c3b-6d79dc-cf0741). 2012.
- 3 Wolters Kluwer. Up To Date. Disponível em: <https://www.uptodate.com>. 2017.
- 4 National Institutes of Health (NIH). Medline-Plus. Disponível em: <https://medlineplus.gov>. 2016.

**102. PERMANGANATO DE POTÁSSIO****Apresentações** <sup>1</sup>

- Comprimido para uso tópico 100 mg.
- Pó 100 mg.

**Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde** <sup>2,3</sup>

- Limpeza e tratamento de eczemas, úlceras e feridas supurativas superficiais na pele.
- Tratamento de pênfigo, impetigo e de infecções micóticas como *Tinea pedis*.

**Contraindicações** <sup>2</sup>

- Uso em curativos oclusivos.

**Precauções** <sup>2,3</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
- Aplicação indevida em membranas mucosas

e nos olhos pode causar irritação, hiperemia, inchaço e queimaduras;

- A aplicação do produto não diluído pode provocar irritação e queimaduras na pele íntegra. Pode manchar roupas, pele e unhas.

**Esquemas de administração** <sup>2,3</sup>**Adultos e Crianças**

- *Limpeza e tratamento de eczemas, úlceras e feridas supurativas superficiais na pele:* Preparar solução 0,01% (1:10.000), dissolvendo-se 100 mg em 1 litro de água. Aplicar curativo embebido na solução preparada na área afetada, de 2 a 3 vezes ao dia.
- *Pênfigo:* Realizar limpeza das áreas afetadas com compressas embebidas em solução 0,01% (1:10.000). Para lesões muito exten-

sas, banhar-se completamente com a solução 0,01%.

- *Impetigo*: Embeber curativo em solução 0,01% (1:10.000) de permanganato de potássio e aplicar sobre as áreas afetadas até que as crostas superficiais possam ser, suavemente, separadas.
- *Tinea pedis*: Lavar bastante as lesões mais graves (ou mergulhar os pés) em solução 0,01% (1:10.000) a cada 8 horas.

### Efeitos adversos <sup>2</sup>

- Irritação local e queimaduras (soluções concentradas).
- Manchas marrons em pele e endurecimento da epiderme (soluções diluídas).
- Tóxico se ingerido, aspirado ou se entrar em contato com mucosas.
- Interações medicamentosas <sup>4</sup>
- Não foram encontradas interações medicamentosas que atendessem aos critérios pré-estabelecidos para este formulário.

### Orientações aos pacientes <sup>4,5</sup>

- Orientar que o comprimido ou o pó de permanganato de potássio é dissolvido em água fria e rapidamente dissolvido em água fervida.
- A solução formada apresenta coloração de rosa a violeta.
- Alertar para que a solução, o comprimido ou o pó não sejam ingeridos devido aos altos riscos de intoxicação.
- Em casos graves, efeitos sistêmicos tais como coagulação intravascular disseminada (CIVD), Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA), taquicardia, hipotensão, acidose metabólica, coagulopatia, necrose hepá-

tica, metemoglobinemia, hepatite, pancreatite e insuficiência renal aguda podem ocorrer. A ingestão crônica pode ocasionar neurotoxicidade, incluindo parestesia, tremores e parkinsonismo devido à toxicidade ao manganês.

- Caso ocorra ingestão acidental, aspiração ou contato com os olhos e outras mucosas, procurar o serviço médico.
- Advertir que o uso na vagina, como suposto agente abortivo, pode causar queimação ou erosão vaginal e cervical, com sangramento importante, podendo ocorrer colapso vascular, graves cicatrizes e choque.

### Referências

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Stuart, MC., Kouimtzi, M. Hill S. WHO Model Formulary 2008. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16879e/s16879e.pdf>. 2008.
- 3 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 4 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 5 Klasco R. K. (Ed). Martindale. The Extra Pharmacopoeia. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://www.portaldapesquisa.com.br/>. 2016.



## 103. PERMETRINA

### Apresentação <sup>1</sup>

- Loções 10 mg/g (1%) e 50 mg/g (5%).

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde <sup>2,3</sup>

- Escabiose.
- Pediculose corporal e do couro cabeludo.

### Contraindicações <sup>3</sup>

- Hipersensibilidade à permetrina ou a outras piretrinas, sintéticas ou naturais.
- Crianças menores de 2 meses de idade.

### Precauções <sup>4</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Inflamação ou corte na pele ou escalpo
  - Episódios asmáticos
  - Dermatite de contato
  - Fotossensibilidade
  - Sensibilização cruzada
- Segurança e eficácia no uso de loção a 1% (creme rinse) ou creme a 5% não estabelecido em crianças <2 meses de idade.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).
- Insuficiência renal (ver Apêndice C)
- Pediculose pubiana para menores de 18 anos (uso não recomendado).

### Esquemas de administração <sup>4</sup>

#### Adultos e Crianças acima de 2 anos

- *Pediculose corporal e do couro cabeludo*: Aplicar entre 30 a 60 mL da loção 1% nos cabelos lavados e secos com uma toalha para saturar completamente o cabelo e o couro cabeludo (incluindo as áreas atrás das orelhas e a nuca do pescoço). Após 10 minutos, enxaguar com água.

- Em casos de pediculose resistentes, recomenda-se enxaguar após um maior período de tempo maior (por exemplo, 30 a 60 minutos) ou, como alternativa, aplicar a loção 5% para o cabelo, cobrindo-o com uma touca de banho, e deixando-o durante a noite para ultrapassar a resistência do ectoparasita a concentrações mais baixas do fármaco.
- *Escabiose*: Aplicar uma fina e uniforme camada da loção 5% em todas as superfícies da pele, a partir do pescoço até os dedos dos pés (incluindo as solas dos pés). Após 8 a 14 horas, lavar com água abundante. Uma aplicação geralmente é bem sucedida na erradicação escabiose.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>3</sup>

- Absorção tópica: 2% ou menos absorvidos.
- Duração da ação: 14 dias.
- Metabolizado pelo fígado.
- Eliminado pelos rins.
- Efeitos adversos <sup>3</sup>
- Inchaço.
- Eritema, prurido, erupção cutânea, ardor da pele.
- Sensação de queimação.
- Exantema, edema.

### Interações medicamentosas <sup>3</sup>

- Não foram encontradas interações medicamentosas que atendessem aos critérios pré-estabelecidos para este formulário.

### Orientações aos pacientes <sup>3,4</sup>

- Orientar para uso externo somente em pele íntegra. Em caso de contato com os olhos, lavar abundantemente com água corrente.
- Orientar para usar sabonetes neutros, pois

sabonetes escabicidas aumentam o risco de irritação.

- Orientar aplicação com cuidado nos espaços interdigitais e não lavar as mãos após a aplicação.
- Informar que o tratamento de pediculose do couro cabeludo deve ser acompanhado de uso de pente fino e troca diária de vestuário e de roupas de cama. As roupas devem ser fervidas e passadas a ferro bem quente para não haver reinfestação. É necessário investigar a infestação em familiares e pessoas próximas.
- Informar que após o tratamento da escabiose, o prurido pode permanecer por algumas semanas.
- Isso raramente significa falha no tratamento e não é indicativo para repetição do tratamento.
- Informar que este medicamento pode causar ou exacerbar prurido, edema e eritema, podendo também causar ardor ou queimadura da pele.
- Alertar sobre a importância de não usar o medicamento nas sobrancelhas ou cílios, evitando o contato com os olhos, pois pode ocorrer irritação ocular. Se ocorrer o contato acidental com os olhos, lavá-los cuidadosamente com água.
- Aconselhar os pacientes a interromper o tratamento e consultar o profissional de saúde se a irritação persistir, se ocorrer infecção bacteriana, e/ou as sobrancelhas ou se houve infestação de piolhos nos cílios.
- Aconselhar os pacientes que utilizam perme-trina que problemas respiratórios ou episódios asmáticos podem ocorrer em indivíduos susceptíveis.
- Alertar sobre a importância de se consultar imediatamente o centro de informações toxicológicas se permetrina for ingerida acidentalmente.
- Informar ao profissional a existência ou pre-

visão de terapia(s) concomitante(s), incluindo medicamentos isentos de prescrição.

- Orientar as mulheres a informarem ao médico se estão grávidas, se pretendem engravidar durante o tratamento ou se estão amamentando.
- Informações adicionais para o processo de orientação do paciente estão disponíveis na versão do FTN para o usuário.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: B
- Comentário: Não se sabe se o fármaco atravessa a placenta. Estudos em animais não demonstraram efeitos no feto, mas não há estudos controlados em mulheres grávidas. Medicamento de escolha para o tratamento de escabiose e pediculose durante a gravidez.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Não se sabe se o medicamento é distribuído no leite materno. Risco mínimo para o lactente, portanto, compatível com a amamentação.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias : guia de bolso. 8th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 444 p.
- 3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 104. PERÓXIDO DE BENZOÍLA

### Apresentação<sup>1</sup>

- Gel 25 mg/g (2,5%) e 50 mg/g (5%).

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde<sup>2,3</sup>

- Acne vulgar.

### Contraindicações<sup>3</sup>

- Hipersensibilidade ao peróxido de benzoíla ou a outro componente da formulação

### Precauções<sup>2,3</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Lesão pré-existentes em pele e mucosas;
  - Exposição excessiva à luz solar;
  - Reações de hipersensibilidade.
- Segurança e efetividade não estão bem estabelecidas em crianças.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

### Esquemas de administração<sup>2,3</sup>

#### Adultos e crianças maiores de 12 anos

- *Acne vulgar*: Iniciar com gel a 2,5%, aplicando uma vez ao dia nas áreas afetadas. Aumentar dose (até 10%) e frequência, progressivamente, de acordo com a resposta. Antes da aplicação, lavar a pele com água e sabão neutro.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes<sup>3</sup>

- Peróxido de benzoíla é absorvido através da pele, metabolizado a ácido benzoico e excretado na urina como benzoato.

### Efeitos adversos<sup>3</sup>

- Eritema, eczema, dermatite, seborreia, descoloração de cabelo, barba e bigode.
- Reação de hipersensibilidade.

- Carcinogenicidade.

### Interações medicamentosas<sup>3</sup>

- Não foram encontradas interações medicamentosas que atendessem aos critérios pré-estabelecidos para este formulário.

### Orientações aos pacientes<sup>3</sup>

- Orientar os pacientes a realizar o teste de dose antes de utilizar produtos isentos de prescrição, devido ao potencial de reações de hipersensibilidade; aplicar pequena quantidade na pele por três dias e se não ocorrer desconforto, usar o produto como orientado.
- Alertar para evitar exposição ao sol durante o uso deste medicamento e usar protetor solar.
- Alertar para a ocorrência de efeitos adversos tais como: dermatite alérgica de contato ou eritema cutâneo, descamação ou ressecamento.
- Aconselhar o paciente a evitar contato com olhos, membranas, mucosas e pálpebras.
- Avisar ao paciente que o medicamento tem ação alvejante e para evitar o contato com o cabelo, carpete ou tecido.
- Evitar o uso em pacientes com história anterior de reação de hipersensibilidade a produtos de uso tópico para acne.
- Informações adicionais para o processo de orientação do paciente estão disponíveis na versão do FTN para o usuário.

### Apêndice A - Fármacos e gestação

- Categoria de risco na gravidez
- Comentário: Não se sabe se o fármaco atravessa a placenta e não há experiência clínica suficiente para estabelecer a segurança de peróxido de benzoíla durante a gravidez. Não se sabe se o medicamento pode causar danos fe-

tais quando administrado a mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. Usar durante a gravidez apenas se claramente necessário.

### Referências

1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017. Disponível em: [http://](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf)

[bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.

2 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.

3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 105. POLIMIXINA B, SULFATO + NEOMICINA, SULFATO + FLUOCINOLONA, ACETONIDA + LIDOCAÍNA, CLORIDRATO

### Apresentações<sup>1</sup>

- Solução otológica 10.000 UI/mL + 3,500 mg/mL + 0,250 mg/mL + 20 mg/mL

### Indicações por diretrizes no Ministério da Saúde<sup>3</sup>

- Otite externa e outras condições inflamatórias que respondem à corticoterapia em que uma infecção bacteriana esteja presente ou suspeita.

### Contraindicações<sup>2,3</sup>

- Hipersensibilidade aos princípios ativos ou a qualquer componente da fórmula.
- Perfurações do tímpano, herpes simples, vacina e varicela.

### Precauções<sup>2</sup>

- A afecção deve ser avaliada por um profissional médico e, de acordo com a necessidade, deve ser realizada assepsia local antes de iniciar o tratamento e de realizar as aplicações.

### Esquemas de administração<sup>2,3</sup>

- 3 a 4 gotas no ouvido afetado, 2 a 4 vezes ao dia, de sete a dez dias.

### Efeitos adversos<sup>2</sup>

- A maioria dos efeitos adversos é leve e resolvida naturalmente.

### Referências

1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2020. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_medicamentos\\_rename\\_2020.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf).

2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de Aprovação: Medicamentos tópicos para Otite Externa Aguda. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio\\_MedicamentosTopicos\\_OtiteExterna\\_final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_MedicamentosTopicos_OtiteExterna_final.pdf)

3 Hospital Sírio Libanês. Guia Farmacêutico 2014/2015, 8ª edição. Disponível em: <https://guiafarmacutico.hsl.org.br/>

## 106. PREDNISOLONA, FOSFATO SÓDICO

### Apresentações <sup>1</sup>

- Solução oral 1 mg/mL e 3 mg/mL.

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde <sup>2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9</sup>

- Artrite reumatoide.
- Asma.
- Doença pulmonar obstrutiva crônica.
- Hemangioma infantil.
- Hiperplasia adrenal congênita.
- Insuficiência adrenal primária – doença de Addison.
- Imunossupressão no transplante hepático em pediatria.
- Imunossupressão no transplante renal.

### Outras indicações <sup>10, 11, 12</sup>

- Anorexia - controle dos sintomas em cuidados paliativos.
- Dano neural derivado de reações hansenianas.
- Crupe.
- Doenças alérgicas.
- Doenças de pele.
- Doenças endócrinas.
- Doenças gastrointestinais.
- Doenças hematopoiéticas.
- Doenças inflamatórias.
- Doenças inflamatórias músculo-esqueléticas.
- Doenças neoplásicas.
- Doenças oculares.
- Doenças respiratórias.
- Linfoma não-Hodgkin.
- Rejeição aguda ou crônica de transplantes de órgãos sólidos.
- Triquinose (com envolvimento neurológico ou miocárdico).
- Tuberculose meníngea.

### Contraindicações <sup>10, 11, 12</sup>

- Hipersensibilidade conhecida à prednisolona, a outros corticosteróides ou a algum componente da formulação.
- Administração de vacinas com vírus vivo ou vírus atenuado em pacientes que recebem doses imunossupressoras do glicocorticoide.
- Infecções fúngicas sistêmicas sem tratamento específico instituído.
- Infecções sistêmicas sem tratamento específico instituído.

### Precauções <sup>10, 11, 12</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Administração de vacinas com vírus inativos ou bactérias em pacientes que recebem doses imunossupressoras do glicocorticoide;
  - Anastomoses intestinais recentes, colite ulcerativa, diverticulite ou úlcera péptica ativa ou latente;
  - Diabetes mellitus, incluindo histórico familiar;
  - Distrofia muscular de Duchenne;
  - Distúrbios eletrolíticos e/ou retenção de sódio e água;
  - Doenças tromboembólicas;
  - Epilepsia;
  - Glaucoma, incluindo histórico familiar, catarata subcapsular posterior, aumento de infecções oculares secundárias e neurite óptica;
  - Herpes simples ocular;
  - Hipertensão arterial sistêmica, infarto agudo do miocárdio recente e/ou insuficiência cardíaca congestiva;
  - Hipotireoidismo;
  - Indivíduos não imunes a herpes, varicela e sarampo;
  - Infecções sistêmicas não tratadas;
  - Interrupção súbita após terapia prolongada - risco de supressão suprarrenal;



- Malária cerebral;
- Miastenia gravis;
- Osteoporose e/ou histórico de miopatia associada ao uso de esteroides;
- Sarcoma de Kaposi;
- Reações anafiláticas, de hipersensibilidade, urticária e outras alergias;
- Transtornos afetivos graves e/ou instabilidade emocional, incluindo histórico familiar ou psicose induzida por esteroides;
- Tuberculose ativa, latente ou reatividade ao teste de tuberculina, suspeita ou confirmação de amebíase e/ou estrogiloidíase;
- Uso prolongado.
- Pacientes pediátricos: pode ocorrer retardo no crescimento.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (Ver apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).
- Insuficiência hepática (ver Apêndice C).
- Insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Idosos (ver apêndice E).

**Esquemas de administração** 2, 3, 4, 5, 11, 12, 10, 6, 7, 8, 9

**Crianças**

- *Artrite reumatoide; doenças alérgicas; doenças de pele; doenças endócrinas; doenças gastrintestinais; doenças hematopoiéticas; doenças inflamatórias; doenças inflamatórias músculo-esqueléticas; doenças neoplásicas; doenças oculares; doenças respiratórias; rejeição de transplantes; triquinose (com envolvimento neurológico ou miocárdico); tuberculose meníngea:* 0,14 a 2 mg/Kg por dia ou 4 a 60 mg/m<sup>2</sup> por dia, por via oral, em 3 ou 4 doses divididas.
- *Asma:* Crianças com peso menor ou igual a 40 kg: 1 a 2 mg/Kg por dia, por via oral, preferencialmente em dose única pela manhã, ou dividida em duas a três administrações.

Crianças com peso maior que 40 kg: 40 mg a 60 mg por dia.

- *Crupe:* 1 a 2 mg/Kg por dia, por via oral.
- *Hiperplasia adrenal congênita; insuficiência adrenal primária – Doença de Addison:* 2 a 3 mg/m<sup>2</sup>, por via oral, em dose única, uma vez ao dia.
- *Hemangioma infantil:* 3 mg/kg por dia, por via oral. Reduzir gradualmente a dose após resposta terapêutica.
- *Imunossupressão no transplante hepático em pediatria:* 1º dia pós-operatório (PO) – 10 mg/Kg por dia;  
2º dia PO – 8 mg/Kg por dia;  
3º dia PO – 6 mg/Kg por dia;  
4º dia PO – 4 mg/Kg por dia;  
5º dia PO – 2 mg/Kg por dia;  
6º ao 10º dia PO – 1 mg/ Kg por dia;  
11º dia PO até o terceiro mês PO – 0,5 mg/ Kg por dia;  
Após o terceiro mês PO – suspender a corticoterapia mediante boa evolução, com exceção dos casos de doença autoimune ou evidência de rejeição.
- *Imunossupressão no transplante renal:* Componente do esquema tríplice de imunossupressão de manutenção - Iniciar com 15 a 60 mg/m<sup>2</sup> ou 0,5 a 2,0 mg/kg por dia, por via oral, com redução progressiva.

**Adultos**

- *Anorexia:* 15 a 30 mg por dia, por via oral.
- *Artrite reumatóide:* Iniciar com 0,3 mg/kg por dia, por via oral, divididos em duas a três administrações. Reduzir, gradativamente, conforme melhora sintomática (utilizar a menor dose pelo menor tempo possível). Em caso de manifestações graves, doses elevadas de 1 mg/kg por dia, por via oral, podem ser empregadas.
- *Asma:* 7,5 mg a 60 mg, por via oral, em dose única pela manhã ou em dias alternados, conforme o necessário para o controle da asma.

- *Dano neural derivado de reações hansênicas:* Inicialmente 40 a 60 mg por dia, por via oral. 40 mg dia, por via oral, durante 2 semanas; seguida de 30 mg por dia, por via oral, durante 2 semanas; e assim, 20 mg por dia, durante 2 semanas; 15 mg por dia, durante 2 semanas; 10 mg por dia, durante 2 semanas; até 5 mg por dia; por via oral, durante 2 semanas.
- *Doenças alérgicas e doenças inflamatórias:* 5 a 60 mg por dia, por via oral, divididos em 2 a 4 doses. Iniciar com 10 a 20 mg por dia, por via oral, preferencialmente pela manhã após o café. Caso tenha resposta, reduzir gradualmente. Se não houver remissão dos sintomas, manter a corticoterapia. Dose de manutenção: 2,5 a 15 mg por dia (doses maiores podem ser necessárias). Manifestações severas - Iniciar com dose de até 60 mg por dia, por via oral, preferencialmente pela manhã após o café. A duração do tratamento depende da resposta clínica.
- *Doenças endócrinas:* 5 a 60 mg por dia, por via oral, divididos em 2 a 4 doses. Dose usual: 5 mg, por via oral, pela manhã e 2,5 mg, por via oral, à noite.
- *Doenças de pele; doenças hematopoiéticas; doenças inflamatórias músculo-esqueléticas; doenças neoplásicas; doenças oculares; doenças respiratórias; linfoma não-hodgkin; rejeição de transplantes; triquinose (com envolvimento neurológico ou miocárdico); tuberculose meningea:* 5 a 60 mg por dia, por via oral, divididos em 2 a 4 doses. Individualizar a dose com base na gravidade da doença e na resposta ao tratamento.
- *Doenças gastrointestinais:* 5 a 60 mg por dia, por via oral, divididos em 2 a 4 doses. Individualizar a dose com base na gravidade da doença e na resposta ao tratamento.
- *Doença pulmonar obstrutiva crônica:* 1 mg/Kg por dia, por via oral, preferencialmente em dose única pela manhã, durante 10 a 14 dias.

Hiperplasia adrenal congênita; insuficiência adrenal primária – Doença de Addison 2,5 a 7,5 mg, por via oral, em dose única, uma vez ao dia.

- *Imunossupressão no transplante renal:* Pós-operatório inicial: 20 mg por dia, por via oral, até o máximo de 2 mg/kg de peso por dia.
- *Imunossupressão de manutenção (esquema triplice)* - Iniciar com 0,5 a 1,0 mg/kg por dia, com redução progressiva até 5 a 10 mg por dia por volta do 2o ou 3o mês pós-transplante. Recomenda-se não suspender o medicamento ou mudar o esquema de uso diário para dias alternados, exceção feita a pacientes com evidentes efeitos adversos dos corticoides com função renal estável sem rejeições prévias.
- *Nefropatia crônica do enxerto (esquema triplice):* aumentar a dose de 5 mg para 10 mg por dia, por via oral.

#### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes<sup>12</sup>**

- Absorção: rápida e bem absorvida.
- Duração: meia-vida biológica (após múltiplas doses) é 18 a 36 horas.
- Biodisponibilidade: completa.
- Pico de concentração: 1 hora.
- Ligação às proteínas plasmáticas: 70% a 90%. Exibe alta afinidade pela transcortina, competindo pelo cortisol por esta proteína.
- A maioria dos corticosteróides é rapidamente removida do sangue e distribuída para os músculos, fígado, pele, intestinos e os rins.
- Volume de distribuição: 1,5 L/kg.
- Metabolizado pelo fígado.
- Eliminado pelo rim, na forma de conjugados sulfatados e glicuronatos.
- A taxa de depuração em pacientes geriátricos é menor que em adultos jovens.
- Meia-vida de eliminação: 2 a 4 horas.
- Não dialisável.

- Alterações no estado da tireóide podem necessitar de ajustes na dose do glicocorticóide, uma vez que a depuração metabólica aumenta no hipertireoidismo e diminui no hipotireoidismo.

### Efeitos adversos <sup>12</sup>

- Retenção de líquido corporal; insuficiência cardíaca congestiva.
- Acne; diaforese; equimose; fragilidade da pele; lipoma; sarcoma de kaposi; paniculite, petéquias; rosácea; síndrome de stevens-johnson; superinfecção mucocutânea, infecção disseminada por varicella zoster.
- Alcalose hipocalêmica; cetoacidose diabética associada a coma hiperosmolar; diabetes melito auto-imune latente no adulto; dislipidemias; hipernatremia; hiperuricemia; hipopotassemia. Distensão abdominal; esofagite ulcerativa; pancreatite; perfuração gastrointestinal; superinfecção gastrointestinal; úlcera gastrointestinal.
- Dedo isquêmico; agranulocitose; linfocitopenia; monocitopenia; reação leucemóide.
- Hepatotoxicidade.
- Reação de hipersensibilidade.
- Fraqueza muscular; fratura patológica de ossos longos; fratura por compressão da coluna vertebral; miopatia induzida por esteróides; osteonecrose asséptica.
- Comportamento anormal; convulsões; dor de cabeça; prejuízo da cognição; pseudotumor cerebral; sintomas extrapiramidais (pacientes que também usam agentes neurolépticos); vertigem.
- Aumento da pressão intraocular; catarata subcapsular posterior; coriorretinopatia serosa central; exoftalmia.
- Psicose.
- Hiperplasia prostática benigna; menstruação irregular; neoplasia maligna do endométrio do corpo uterino.

- Abscesso pulmonar; nocardiose pulmonar; tuberculose pulmonar.
- Superinfecção generalizada.
- Infecções secundárias.

### Interações medicamentosas <sup>12</sup>

- *Interações de moderadas a graves:*
  - Vacina rotavírus humano/bovino G1, G2, G3, G4 e P1[8] (atenuada) – aumento do risco de infecção pela vacina com vírus vivo. A vacinação de pacientes em terapia sistêmica prolongada com corticosteróides é contraindicada. No entanto, o julgamento clínico deve prevalecer.
  - Ácido acetilsalicílico – aumento do risco de úlcera gastrointestinal e concentrações subterapêuticas de ácido acetilsalicílico no sangue. Monitorar paciente para efeitos gastrointestinais intensos (hemorragia, ulceração) e para redução da eficácia do ácido acetilsalicílico.
  - Alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*), contraceptivos – aumento do risco de efeitos adversos associados à prednisolona. Monitorar para aumento dos efeitos adversos. Redução da dose do corticoide pode ser necessária.
  - Bloqueadores neuromusculares (besilato de atracúrio, brometo de vecurônio) – diminuição da efetividade do bloqueador neuromuscular, prolongada fraqueza muscular e miopatia. Monitorar e, se necessário, ajustar a dose do bloqueador. Na coadministração prolongada, considerar permitir que o paciente tenha períodos não paralisados para reduzir a dose total do bloqueador neuromuscular.
  - Fenitoína, primidona, rifampicina – podem reduzir a efetividade da prednisolona. Aumento de dose do esteróide pode ser necessário (2 vezes ou mais quando associado a fenitoína). Se a rifampicina for descontinuada, uma redução de dose pode ser necessária.
  - Fluoroquinolonas (exemplos: norfloxacino

e ofloxacino) – aumento do risco de ruptura de tendões e tendinite. Descontinuar o uso associado em caso de inflamação ou dor no tendão.

- Tosilato de sorafenibe – redução da eficácia do tosilato de sorafenibe. Monitorar sinais que indiquem ineficácia da droga durante o uso combinado. Se a prednisolona for reduzida, monitorar sinais de toxicidade relacionados ao sorafenibe e ponderar o uso da monitorização da terapêutica medicamentosa.

### **Orientações aos pacientes** <sup>12, 11</sup>

- A administração com alimentos pode minimizar a irritação gástrica.
- Notificar o profissional a ocorrência de qualquer infecção, sinais/sintomas de infecção (por exemplo, febre, dor de garganta, dor ao urinar, dores musculares), lesões que se desenvolvam durante a terapia ou dentro de 12 meses após a sua interrupção.
- Advertir sobre o potencial do medicamento causar: aumento do apetite, catarata, glaucoma, depressão, dificuldade na cicatrização de feridas, dor de cabeça, euforia, fraqueza muscular, ganho de peso, hiperglicemia, hipertensão, insônia, mudanças de comportamento, perfuração gástrica, redução do crescimento corporal em pacientes pediátricos, retenção de líquido corporal e úlcera péptica.
- Orientar para não tomar qualquer tipo de vacina sem consultar o profissional médico.
- Alertar para evitar contato com pessoas acometidas de certas infecções (por exemplo: varicela, sarampo). Se a exposição ocorrer, o paciente deve obter aconselhamento médico.
- Manter anotações sobre a condição clínica, regime de glicocorticóide utilizado e contatos em caso de emergência.
- Aconselhar o paciente a relatar sinais/sintomas de insuficiência adrenocortical ou hipercortisolismo (fadiga, fraqueza muscular, perda de apetite, perda de peso, náuseas, vômitos, diarreia, hipotensão), especialmente na terapia prolongada.
- Prevenir o paciente a não suspender abruptamente este medicamento após uso prolongado. Orientar os pacientes diabéticos a relatar sinais e/ou sintomas de hiperglicemia. Pode ser necessário maior acompanhamento da glicemia.
- Quando uma cirurgia for necessária, informar o profissional médico, anestesista ou dentista a existência de terapia recente com glicocorticoide (atual ou dentro de 12 meses anteriores à cirurgia).
- Informar ao profissional médico sobre a intenção ou confirmação de gravidez e aleitamento materno.
- Orientar sobre a importância de informar ao profissional a existência ou previsão de terapia(s) concomitante(s), incluindo medicamentos isentos de prescrição.
- Aconselhar os pacientes cujo tratamento com esteróide sistêmico foi substituído por terapia inalatória a obterem instruções durante os períodos de estresse (por exemplo, infecção grave, ataque de asma grave).
- Durante a terapia prolongada, monitorar periodicamente eletrólitos sanguíneos, hemograma, pressão arterial, peso, altura, teste de tolerância à glicose, radiografias do tórax e da coluna vertebral e avaliação da pressão ocular. Realizar radiografias do trato gastrointestinal superior em pacientes susceptíveis à úlcera
- Esquema de doses diárias - usar assim que lembrar. Se estiver perto do horário da próxima dose, desconsiderar a dose anterior, esperar e usar no horário. Não usar duas doses juntas. Esquema de dias alternados - se lembrar ainda pela manhã no dia agendado regularmente, deve tomar a dose esquecida. Mas

se lembrar apenas no final do dia agendado, deve pular a dose esquecida e tomá-la na manhã seguinte. No outro dia, deve voltar a programação original, ou seja, tomar a dose que está agendada para aquele dia.

#### **Aspectos farmacêuticos** <sup>12, 13</sup>

- Armazenar à temperatura ambiente entre 15 e 30 °C. Manter ao abrigo de luz, calor e umidade.
- Em termos de potência equivalente, 5 mg de prednisolona é equivalente a 5 mg de prednisona, 20 mg de hidrocortisona, 25 mg de cortisona, 4 mg de metilprednisolona, 4 mg de triancinolona, 0,6 a 0,75 mg de betametasona e 0,5 a 0,75 mg de dexametasona.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: Não se sabe se o fármaco atravessa a placenta. Estudos em animais revelaram efeitos adversos sobre o feto (teratogênico ou embriocida ou outro) e não existem estudos controlados em mulheres. A prednisolona é a forma biologicamente ativa da prednisona, a placenta é capaz de metabolizar prednisolona em derivados menos ativos ou inativos. Usar na gravidez somente se os benefícios potenciais para a mãe justificarem os riscos para o feto. Se usado, monitorar sinais de hipoadrenalismo no neonato. Gestantes com retenção de líquidos devem ser cuidadosamente monitoradas.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Compatível com amamentação em doses baixas. Os glicocorticóides são distribuídos no leite e podem suprimir o crescimento, interferir na produção endógena de glicocorticóides ou causar outros efeitos adversos em lactentes, usar com cautela. Se for

usada em dose superior a 40 mg de prednisolona por dia, monitorar sinais de insuficiência adrenal. Para minimizar a exposição do lactente ao medicamento, evitar amamentar durante 3 a 4 horas após administrá-lo.

#### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Risco de efeitos adversos exacerbados em pacientes com cirrose. Usar com cautela. Não é necessário ajuste de dose.

#### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: Não é necessário ajuste de dose. Usar com cautela em pacientes com insuficiência renal.

#### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Selecionar a dose com cautela, recomenda-se iniciar com a menor dose preconizada. Com a terapia prolongada podem ocorrer perda de massa muscular, dor muscular ou fraqueza, atraso na cicatrização de feridas e atrofia da matriz protéica do osso resultando em osteoporose, fraturas por compressão vertebral, necrose asséptica das cabeças femorais e umerais ou fraturas patológicas de ossos longos. Usar com cautela em pacientes com osteoporose e em mulheres pós-menopausa propensas à osteoporose.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017 .pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 609, de



- 06 de junho de 2013 (Retificada em 14 de junho de 2013 e 10 de junho de 2014). Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/junho/13/Portaria-609-de-2013.pdf>. 2013.
- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria no 1.170, de 19 de novembro de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Insuficiência Adrenal Primária. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2015/prt1170\\_19\\_11\\_2015.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2015/prt1170_19_11_2015.html). 2015.
  - 4 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 16, de 15 de janeiro de 2010. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hiperplasia Adrenal Congênita. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-hiperplasia-adrenal-co-ongenita-livro-2010.pdf>. 2010.
  - 5 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria conjunta SAS/MS no 15, de 11 de dezembro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT\\_AR\\_2017\\_republicacao.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_AR_2017_republicacao.pdf). 2017.
  - 6 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria conjunta SAS/SCTIE/MS no 6, de 23 de fevereiro de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Hemangioma Infantil. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>. 2018.
  - 7 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 1.322, de 25 de novembro de 2013 (Retificado em 26/02/2014). Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da imunossupressão no transplante hepático em pediatria. 2013.
  - 8 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 712, de 13 de agosto de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da imunossupressão no transplante renal. Disponível em [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Imunossupressao\\_TransplanteRenal.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Imunossupressao_TransplanteRenal.pdf). 2014.
  - 9 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 1.317 de 25 de novembro de 2013 (Alterada pela Portaria SAS/MS no 603 de 21 de julho de 2014). Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/22/PT-SAS-N---1317-alterado-pela-603-de-21-de-julho-de-2014.pdf>. 2013.
  - 10 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
  - 11 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
  - 12 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
  - 13 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico da Anvisa. Informação do produto. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp). 2017.

## 107. PREDNISONA

### Apresentações <sup>1</sup>

- Comprimidos 5 mg e 20 mg.

### Indicações <sup>2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12</sup>

- Adjuvante no tratamento de tuberculose.
- Insuficiência adrenal primária.
- Processos alérgicos graves.
- Asma.
- Edema cerebral, associado a tumor cerebral, craniotomia, traumatismo craniano.
- Transtorno do sistema endócrino.
- Transtornos do olho.
- Transtornos do trato gastrointestinal.
- Transtornos hematopoiéticos.
- Transtornos do sistema respiratório.
- Transtornos da pele.
- Doença de Hodgkin.
- Hipercalemia de malignidade.
- Púrpura trombocitopênica idiopática.
- Doença inflamatória do sistema músculo-esquelético.
- Leucemia, terapia paliativa.
- Micose fungóide.
- Doenças Neoplásicas.
- Linfoma não-Hodgkin.
- Polimiosite.
- Pneumocistose.
- Imunossupressão no transplante renal.
- Artrite reumatoide.
- Síndrome Sjogren.
- Transplante de coração.
- Triquinose com envolvimento neurológico ou miocárdico.
- Reação hansênica tipo 1 e tipo 2 (tipo eritema nodoso hansênico)
- Lúpus eritematoso sistêmico.

### Contraindicações <sup>3, 4</sup>

- Hipersensibilidade à prednisona ou a qual-

quer componente do produto.

- Evitar injeções contendo álcool benzílico em recém-nascidos (em neonatos).
- Evitar vacinas de vírus vivos.
- Infecção sistêmica (a menos que seja terapia específica).

### Precauções <sup>3</sup>

- Usar com cuidado em casos de:
  - insuficiência cardíaca congestiva;
  - diabetes mellitus;
  - diverticulite;
  - epilepsia;
  - glaucoma;
  - histórico de miopatia esteroide;
  - histórico de tuberculose ou de alterações ao exame de raios-X (monitorização frequente necessária);
  - hipertensão;
  - hipotireoidismo;
  - infecção (particularmente não tratadas);
  - miastenia gravis;
  - herpes simples ocular (risco de perfuração da córnea);
  - osteoporose (em crianças);
  - osteoporose (mulheres pós-menopausa e idoso em risco especial);
  - úlcera péptica;
  - reações psiquiátricas;
  - anastomoses intestinais recentes;
  - infarto do miocárdio recente (ruptura relacionada);
  - transtornos afetivos graves (principalmente se há história de psicose induzida por esteróides);
  - distúrbios tromboembólicos;
  - colite ulcerosa.
- Não deve ser utilizada a longo prazo.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

- Aleitamento Materno (ver apêndice B).
- Insuficiência hepática (ver Apêndice C).
- Insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Idosos (ver apêndice E).

### Esquemas de administração <sup>2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12</sup>

#### Crianças

- *Asma*
  - Menores de 40 kg: 1 a 2 mg/Kg/dia, por via oral, podendo ser dividida em duas a três administrações.
  - Maiores de 40 kg: 40 a 60 mg/dia, por via oral, podendo ser dividida em duas a três administrações.
- *Imunossupressão no transplante hepático em pediatria:*
  - 1° dia pós-operatório (PO) – 10 mg/Kg por dia;
  - 2° dia PO – 8 mg/kg por dia;
  - 3° dia PO – 6 mg/kg por dia;
  - 4° dia PO – 4 mg/kg por dia;
  - 5° dia PO – 2 mg/kg por dia;
  - 6° ao 10° dia PO – 1 mg/kg por dia;
  - 11° dia PO até o terceiro mês PO – 0,5 mg/kg por dia;
  - Após o terceiro mês PO – suspender a corticoterapia mediante boa evolução, com exceção dos casos de doença autoimune ou evidência de rejeição.
- *Insuficiência adrenal primária:* 2,5 a 4mg/m<sup>2</sup>/dia, por via oral.
- *Processos alérgicos graves; Desordem de sistema endócrino; Transtornos do olho; Transtornos do trato digestivo; Transtornos hematopoiéticos; Transtornos do sistema respiratório; Transtornos da pele Hipercalcemia maligna; Doença inflamatória do sistema músculo-esquelético; Leucemia, terapia paliativa; Micose fungóide; Doença neoplásica; Polimiosite; Artrite reumatóide; Síndrome de Sjogren; Transplante de coração; Triquinose com envolvimento neuro-*

*lógico ou miocárdico; Adjuvante no tratamento de tuberculose; Edema cerebral, associado a tumor cerebral, craniotomia, traumatismo craniano:* dose inicial de 5 a 60 mg/dia, por via oral.

- *Síndrome nefrótica:* 5 a 60 mg/dia, por via oral, inicialmente. Nos 3 primeiros episódios, 2 mg/kg dia ou 60 mg/m<sup>2</sup>/dia todos os dias (máximo de 60 mg/dia), dividida de 2 a 4 vezes ao dia durante 4 a 6 semanas. Em seguida, 2 mg/kg ou 40 mg/m<sup>2</sup> para 4 a 6 semanas.
- *Pneumocistose*
  - Lactentes e crianças: 1 mg/kg, via oral, duas vezes por dia, nos dias 1 a 5; 0,5 mg/kg, duas vezes por dia, nos dias 6 a 10; 0,5 mg/kg, uma vez por dia, nos dias 11 a 21; começar tratamento tão cedo quanto possível dentro das 72 horas.
  - Adolescentes: 40 mg, via oral, duas vezes por dia, nos dias 1 a 5; 40 mg, uma vez por dia, nos dias 6 a 10; 20 mg, uma vez por dia, nos dias 11 a 21; começar tratamento tão cedo quanto possível dentro das 72 horas.
- *Púrpura trombocitopênica idiopática:* 1 mg/kg/dia, por via oral, com redução progressiva da dose após adequada resposta terapêutica.
- *Hepatite autoimune – Indução da remissão:* 2 mg/kg, por via oral, até dose máxima de 60mg/dia.
- Nota: pode-se associar a azatioprina para redução da dose de corticoide.

#### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>4</sup>

- Tmax: 2 horas; prednisolona (metabólito ativo), Tmax: 1 hora.
- Biodisponibilidade oral: 92%.
- Ligação às proteínas: 70%.
- Volume de distribuição: 0,4 a 1 L/kg.
- Metabolizado pelo fígado.
- Não dialisável.

- Eliminado pelo rim.
- Meia vida de eliminação: 2 a 3 horas.

#### **Efeitos adversos <sup>4</sup>**

- Bradíarritmia, parada cardíaca, ruptura cardíaca após infarto agudo do miocárdio, cardiomegalia, insuficiência cardíaca congestiva, edema, embolia gorda, hipertensão, cardiomiopatia hipertrófica, choque, síncope, vasculite.
- Acne; condição atrófica da pele, dermatofibroma, equimoses, cicatrização de feridas prejudicada, sarcoma de Kaposi, lipomatose dolorosa, micose na pele, unhas e mucosa, síndrome da pele escaldada estafilocócica, varicela.
- Retenção de fluido corporal, síndrome de Cushing, diminuição do crescimento corporal, em pacientes pediátricos com uso prolongado de corticosteróides, hipernatremia, hiperuricemia, hipocalcemia, hipocortisolismo secundário a outro distúrbio, hipocalemia, tolerância à glicose diminuída, aumento do apetite e aumento de peso, lipídios anormais.
- Perfuração gastrointestinal, Strongyloidiasis intestinal, candidíase orofaríngea, pancreatite, úlcera péptica, esofagite ulcerativa.
- Contagem branca diferencial anormal, dedo isquêmico, reação Leukemoid, neutropenia, neutrofilia, transtorno tromboembólico, tromboflebite.
- Anafilaxia, angioedema, reação de hipersensibilidade.
- Necrose asséptica do osso, transtorno do músculo, fratura do osso, osteoporose, ruptura do tendão.
- Demência, lipomatose epidural, sinal extrapiramidal, meningite, neuropatia, síndrome paralítica, pseudotumor cerebral, convulsão.
- Cariorretinopastia serosa central, glaucoma, catarata subcapsular posterior.
- Perturbação do humor, transtorno psicótico.
- Malacoplaquia da uretra, câncer no útero.
- Abscesso de pulmão, aspergilose, pneumonia intersticial, edema pulmonar, nocardiose pulmonar, tuberculose pulmonar.
- Sarcoma de Kaposi.

#### **Interações medicamentosas <sup>12</sup>**

- *Associações contraindicadas:*
  - Vacina rotavírus: pode resultar num risco aumentado de infecção pela vacina viva. A administração da vacina contra o rotavírus para os indivíduos imunodeprimidos por corticosteróides sistêmicos é contra indicada.
  - Nifedipina e Indutores da CYP3A4: pode resultar na diminuição da eficácia da nifedipina. Evitar o uso concomitante de nifedipina e qualquer indutor CYP3A4 conhecido. Tratamento anti-hipertensivo alternativo deve ser considerado.
- *Interações de moderadas a grave:*
  - Lopinavir +ritonavir: pode resultar em redução das concentrações séricas de lopinavir, aumento da exposição prednisolona. A co-administração de lopinavir + ritonavir e prednisona não são recomendadas a menos que os benefícios potenciais superem os riscos de efeitos adversos associados com corticosteróides sistêmicos. Se a coadministração for necessária, ter cuidado e monitorar os sinais e sintomas de insuficiência adrenal incluindo a Síndrome de Cushing ou reduzida eficácia do antirretroviral.
  - Fluoroquinolonas: Pode resultar em um aumento do risco de ruptura do tendão. Descontinuar se ocorrer dor ou inflamação em um tendão.
  - *Medicago sativa* (alfafa): pode resultar em redução da eficácia da prednisona. Os pacientes em LES (lúpus eritematoso sistêmico) devem ser aconselhados a evitar o uso de alfafa até

que a natureza deste fenômeno (ou seja, a ativação do LES) seja conhecida.

- Atracúrio, pancurônio e vecurônio, galamina, brometo de hexafluorênio: pode resultar em redução da eficácia do bloqueador neuromuscular, prolongada fraqueza muscular e miopatia. Se for necessária a terapia concomitante, monitorar a eficácia do bloqueador e ajustar a dose conforme necessário, especialmente em pacientes que receberam doses elevadas de corticoides. Com a co-administração prolongada destes agentes, considerar permitir que o paciente tenha períodos sem paralisia para reduzir a dose total do bloqueador neuromuscular.
- Fenobarbital, secobarbital, mefobarbital, butabarbital, amobarbita, aprobarbital, primidona: pode resultar na diminuição do efeito terapêutico de prednisona. Monitorar a resposta do paciente à prednisona e aumentar a dose se necessário.
- Fenitoína: pode resultar na diminuição do efeito terapêutico da prednisona. Monitorar a eficácia terapêutica do corticoide; um aumento de 2 vezes ou mais na dose de esteroides pode ser necessária com a terapia concomitante de fenitoína. Considerar a monitorização periódica dos níveis de fenitoína se doses maiores deste agente forem necessárias.
- Cetoconazol: Pode resultar em concentrações plasmáticas aumentadas da prednisona e um aumento no risco de efeitos adversos da prednisona. Se o risco concomitante for necessário, monitorar os efeitos colaterais da prednisona e ajuste de dose pode ser justificado.
- Fluconazol: Pode resultar em uma redução no metabolismo da prednisona e um aumento na sua eficácia. Os pacientes que receberam a terapia de longo prazo com fluconazol e prednisona devem ser cuidadosamente monitorizados para sinais de insuficiência adrenal, se o

fluconazol for retirado.

- Ácido acetilsalicílico: Pode resultar em um aumento do risco de ulceração gastrointestinal e em concentrações séricas subterapêuticas de AAS. Monitorar os pacientes para efeitos colaterais gastrointestinais excessivos (desconforto gastrintestinal, hemorragia, ulceração gástrica) e diminuição da eficácia do AAS.
- Alcaçuz: Pode resultar em aumento do risco de efeitos adversos dos corticoides. Uma dose mais baixa de corticoide pode ser necessária para evitar efeitos adversos.
- Varfarina: Pode resultar em aumento do risco de sangramento ou redução dos efeitos adversos da varfarina. Um controle rigoroso dos parâmetros de coagulação é recomendado quando a prednisona é administrada a pacientes medicados com varfarina.
- Rifapentina, rifampicina: pode resultar em diminuição da eficácia da prednisona. Monitorar paciente para diminuição da eficácia da prednisona, se necessário. Uma redução de dose pode ser necessária se o antibiótico for descontinuado.
- Claritromicina: Pode resultar em concentrações plasmáticas aumentadas da prednisona e risco aumentado de efeitos adversos. Ajustes de dose pode ser desejável em pacientes recebendo concomitantemente claritromicina ou medicamentos metabolizados pelo CYP3A4.
- Montelukaste: Pode resultar em edema periférico grave. Cuidado ao administrar estes dois medicamentos juntos.

#### **Orientações aos pacientes <sup>4</sup>**

- Instruir o paciente a consultar o médico antes de receber vacinas, devido a imunossupressão induzida pela prednisona.
- Instruir o paciente para evitar a exposição à catapora ou sarampo. Se ocorrer uma exposição, o paciente deve notificar o médico.



- Informar ao paciente que prednisona pode causar náuseas, vômitos, diarreia, obstipação, úlceras pépticas, diminuição do crescimento (pediátrico), a cicatrização da pele prejudicada, edema e osteoporose.
- Informar aos pacientes que prednisona pode causar ansiedade, depressão, euforia, irritabilidade, dor de cabeça, insônia, visão dupla, catarata e glaucoma.
- Aconselhar os pacientes diabéticos a relatar problemas com o controle da glicemia devido a hiperglicemia induzida pela prednisona.
- Paciente deve relatar sinais e sintomas de infecção (febre), insuficiência adrenocortical (fadiga, fraqueza muscular, perda de apetite, náuseas, vômitos, diarreia, hipotensão, alterações mentais), ou hipercortisolismo, especialmente com a terapia prolongada.
- Aconselhar o paciente a não interromper subitamente a prednisona.
- Aconselhar o paciente a utilizar o fármaco com alimentos para minimizar o desconforto gastrointestinal.
- Instruir o paciente para evitar o consumo de álcool e tabagismo, pois isso pode aumentar o risco de osteoporose.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: Não se sabe se o fármaco atravessa a placenta. Embora não existam estudos controlados com o uso de prednisona em mulheres grávidas, o uso de corticoides durante a gestação tem sido associado à fissura labial com o sem fissura de palato e a diminuição do peso ao nascer do bebê. Como a prednisona pode causar danos fetais, usar na gravidez somente se os benefícios potenciais para a mãe justificarem os riscos para o feto. Se dose substancial for recebida durante a gravidez, observar cui-

dadosamente a criança para sinais de insuficiência adrenal.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Os glicocorticóides são distribuídos no leite materno e podem suprimir o crescimento, interferir com a produção de glicocorticoides endógenos, ou causar outros efeitos adversos nos lactentes. Se o uso for necessário, ter cautela e usar a menor dose possível.

#### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Pacientes com cirrose apresentam resposta exacerbada aos glicocorticoides.

#### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: Usar com cautela em pacientes com insuficiência renal.

#### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Usar com cautela em pacientes com osteoporose. Considerar que mulheres idosas ou após a menopausa podem desenvolver osteoporose. Se necessário, corticoides devem ser prescritos na menor dose efetiva e por curto período de tempo. Tratamento prolongado em idosos pode ocasionar perda de massa muscular, dor muscular ou fraqueza, atraso na cicatrização de feridas e atrofia da matriz proteica do osso resultando em osteoporose, fraturas por compressão vertebral, necrose asséptica das cabeças femorais ou umerais ou fraturas patológicas de ossos longos.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essen-

- ciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria conjunta SAS/MS no 15, de 11 de dezembro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT\\_AR\\_2017\\_republicacao.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_AR_2017_republicacao.pdf). 2017.
  - 3 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
  - 4 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
  - 5 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
  - 6 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria no 1.170, de 19 de novembro de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Insuficiência Adrenal Primária. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2015/prt1170\\_19\\_11\\_2015.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2015/prt1170_19_11_2015.html). 2015.
  - 7 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/>. Ministério da Saúde; 2017.
  - 8 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 712, de 13 de agosto de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da imunossupressão no transplante renal. Disponível em [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Imunossupressao\\_TransplanteRenal.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Imunossupressao_TransplanteRenal.pdf). 2014.
  - 9 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 1.322, de 25 de novembro de 2013 (Retificado em 26/02/2014). Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da imunossupressão no transplante hepático em pediatria. 2013.

## 108. PRILOCAÍNA, CLORIDRATO DE + FELIPRESSINA

### Apresentação <sup>1</sup>

- Solução injetável 3% (30 mg/mL) + 0,03 unidades internacionais/mL.

### Indicações <sup>2</sup>

- Anestesia local infiltrativa para uso odontológico.
- Anestesia de bloqueio nervoso local para uso odontológico.

### Contraindicações <sup>3,2</sup>

- Metemoglobinemia.
- Bloqueio cardíaco.
- Hipersensibilidade a anestésicos locais do tipo amida ou a componentes do produto.

### Precauções <sup>3,2</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Crianças até 6 meses: risco aumentado de metemoglobinemia;
  - Hipertensão grave não tratada, doença cardíaca, hipovolemia e choque;
  - Epilepsia, miastenia grave e pacientes enfraquecidos;
  - Insuficiência respiratória e hipóxia.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).
- Insuficiência hepática (ver apêndice C).
- Idosos (ver apêndice E).

## Esquemas de administração <sup>2,4</sup>

### Crianças

- *Anestesia local infiltrativa; anestesia de bloqueio nervoso local*: Até 10 anos: 1 mL, até o máximo de 40 mg de prilocaína.

### Adultos

- *Anestesia local infiltrativa; anestesia de bloqueio nervoso local*: Iniciar com 1 a 2 mL, até o máximo de 8 mg/kg, não ultrapassando 600 mg de prilocaína.

## Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>2,4</sup>

- A resposta terapêutica tem início entre 2 a 3 minutos.
- A duração da ação é de 2 a 3 horas.
- Ligação a proteínas plasmáticas: 55%, dependendo da concentração.
- Extensivamente metabolizado no fígado.
- Eliminado pelos rins.
- Efeitos adversos <sup>2</sup>
- Parada cardíaca, bradicardia, hipotensão.
- Metemoglobinemia.
- Anafilaxia, reação de hipersensibilidade.
- Tontura, perda da consciência, ansiedade, euforia, nervosismo, tontura, parestesia, sonolência.
- Depressão e parada respiratória.
- Vômito, disgeusia.
- Tremores, contrações musculares.
- Visão borrada, diplopia.

## Interações medicamentosas <sup>2</sup>

- *Interações de moderadas a graves*:
  - Erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*): pode aumentar risco de colapso cardiovascular ou retardar o efeito da anestesia. O uso da erva-de-São-João deve ser descontinuado 5 dias antes da utilização do anestésico.
  - Óxido nítrico: pode aumentar o risco de metemoglobinemia. Recomenda-se precaução e

monitoramento dos sintomas de metemoglobinemia.

## Orientações aos pacientes <sup>2,4</sup>

- Alertar que o medicamento pode causar dormência na língua, nos lábios, no interior das bochechas, podendo durar algumas horas após utilização do medicamento.
- Orientar para evitar mastigação de alimentos até retorno da sensibilidade normal.
- Instruir os pacientes a informar comorbidades, como doença cardíaca ou hepática, além de sinais ou sintomas de disfunção cardíaca ou respiratória.
- Instruir o paciente a reportar ao profissional de saúde em caso de anestesia persistente ou desenvolvimento de uma erupção cutânea.
- Alertar que o medicamento pode causar tonturas ou nervosismo.

## Apêndice A - Fármacos e gestação

- Categoria de risco na gravidez: B
- Comentário: Não se sabe se o fármaco atravessa a placenta. Estudos em animais não revelaram efeitos adversos sobre o feto e não existem estudos controlados em mulheres. Usar na gravidez somente se os benefícios potenciais para a mãe justificarem os riscos para o feto.

## Apêndice B - Fármacos e amamentação

- Comentário: Não se sabe se este medicamento é distribuído no leite materno. Risco ao lactente não pode ser descartado. Devido à falta de informação de segurança, recomenda-se avaliar o risco benefício e ter cautela durante o uso.

## Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática

- Comentário: Usar com cautela devido ao risco de toxicidade, principalmente em pacien-

tes com insuficiência hepática grave. Ajuste de dose é recomendado.

### Apêndice E - Fármacos e idosos

- Comentário: Usar com cautela. Considerar redução de dose.

### Referências

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf)

[bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017 .pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.

- 2 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 3 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 4 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 109. PROMETAZINA, CLORIDRATO

### Apresentações<sup>1</sup>

- Comprimidos de 25 mg.
- Solução injetável de 25 mg/mL.

### Indicações<sup>2,3,4,5</sup>

- Prevenção das reações adversas dos soros antitirábico ou antidiftérico.
- Profilaxia analgésica.
- Tratamento de condição alérgica.
- Náusea e vômito.
- Vertigem periférica.
- Dor pré e pós-operatória.
- Sedação.

### Contraindicações<sup>5,3,4</sup>

- Crianças menores de 2 anos.
- Pacientes comatosos.
- Hipersensibilidade ou histórico de reação idiossincrática à prometazina ou outros derivados prometazínicos.
- Pacientes em tratamento dos sintomas de trato respiratório inferior, incluindo asma.
- Administração subcutânea ou intra-arterial.

### Precauções<sup>5,3,4</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:

- Depressão de medula óssea;
- Leucopenia;
- Agranulocitose;
- Doenças cardiovasculares;
- Função respiratória comprometida, incluindo doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e apneia do sono;
- Convulsão;
- Pacientes pediátricos com sinais e sintomas sugestivos da síndrome de Reye ou outra doença hepática;
- A solução injetável pode conter metabissulfato ou outros sulfatos passíveis de reação alérgica.
- Em crianças, para aplicação parenteral, não exceder 50% da dose adulta.
- Evitar o uso do cloridrato de prometazina para o tratamento do vômito não complicado em crianças.
- Limitar o uso ao tratamento do vômito prolongado e de etiologia desconhecida.
- Possível prejuízo no desempenho de atividades que requeiram alerta mental ou coordenação motora após o uso do cloridrato de prometazina.
- Evitar uso da epinefrina para o tratamento da hipotensão associada à sobredose do cloridra-

to de prometazina. Efeito vasopressor reversível pode acontecer.

- Cloridrato de prometazina pode ocasionar resultados falso-positivos ou negativos em teste laboratorial de gravidez, visto que interage na reação imunológica entre o HCG e Anti-HCG. Considerar o uso do fármaco ao interpretar o resultado do teste laboratorial.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).
- Insuficiência hepática (ver Apêndice C).
- Idosos (Ver Apêndice E).

### **Esquemas de administração** <sup>2,3,4,5</sup>

#### **Crianças maiores de dois anos**

- *Prevenção das reações adversas dos soros antirrábico ou antidiftérico*: 0,5 mg/kg, por via intramuscular, em dose única, 15 a 30 minutos antes da aplicação do soro.
- *Profilaxia analgésica*: 1,1 mg/kg, por via intramuscular, combinado com doses reduzidas de outros medicamentos. Dose máxima diária: 50 mg.
- *Tratamento de condição alérgica*: 6,25 a 12,5 mg, por via oral, três vezes ao dia, ou 25 mg, por via oral, ao dormir.
- *Náusea e vômito*: 12,5 a 25 mg ou 1,1mg/kg, por via oral, a cada 4 a 6 horas, conforme necessidade.
- *Quando terapia oral não for apropriada*: 0,25 a 0,5 mg/kg ou 7,5 a 15 mg/m<sup>2</sup>, por via intramuscular, 4 a 6 vezes ao dia. Nota: em caso de enjôo em viagens, administrar duas vezes ao dia, sendo a primeira dose 30 a 60 minutos antes de viagem de carro, ônibus, barco ou outro meio de transporte.
- *Dor pós-operatória; sedação*: 12,5 a 25 mg ou 0,5 a 1,1mg/kg, por via oral, intramuscular ou intravenosa, em associação com outros medicamentos.

#### **Adultos**

- *Prevenção das reações adversas dos soros antirrábico ou antidiftérico*: 50 mg, via intramuscular, em dose única, 15 a 30 minutos antes da aplicação do soro. antirrábico.
- *Profilaxia analgésica*: 25 a 50 mg, por via intramuscular, combinado com doses reduzidas de outros medicamentos.
- *Tratamento de condição alérgica*: 6,25 a 12,5 mg, por via oral, três vezes ao dia ou 25 mg, por via oral, ao dormir.
- *Quando terapia oral não for apropriada*: 25 mg, por via intramuscular, em dose única, podendo ser repetida em 2 horas, se necessário.
- *Náusea e vômito*: 25 mg, por via oral, com repetições de 12,5 a 25 mg a cada 4 ou 6 horas, conforme necessidade.
- *Quando terapia oral não for apropriada*: 12,5 a 25 mg, por via intramuscular ou intravenosa, com intervalos de, no mínimo, 4 horas.
- Nota: em caso de enjôo em viagens, administrar duas vezes ao dia, sendo a primeira dose 30 a 60 minutos antes de viagem de carro, ônibus, barco ou outro meio de transporte.
- *Vertigem periférica*: 25 mg, por via intramuscular, em dose única, podendo ser repetida em 2 horas se necessário.
- *Sedação; dor pré e pós-operatória*: Para sedação pré-operatória: 50 mg, por via oral na noite anterior à cirurgia, repetindo a dose imediatamente antes da cirurgia, combinada a doses reduzidas de analgésico.
- *Para sedação pós-operatória*: 25 a 50 mg, por via oral ou intramuscular.

#### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes** <sup>4,3</sup>

- A biodisponibilidade oral é baixa devido ao grande efeito de primeira passagem.
- Efeito sedativo terapêutico ocorre em 20 mi-



nutos após administração oral ou intramuscular e 3 a 5 minutos para intravenosa.

- Ligação às proteínas plasmáticas de 93%.
- Volume de distribuição 171 L.
- Meia-vida de eliminação de 7 a 15 horas.
- Metabolismo hepático.
- Excreção renal (16 a 25%).

#### Efeitos adversos<sup>4</sup>

- Bradiarritmia, hipertensão, hipotensão, prolongamento do intervalo QT.
- Extravasamento no lugar de injeção, reação do local de injeção, fototoxicidade, erupção cutânea, lesões graves de tecidos moles.
- Obstrução intestinal, náusea e vômito.
- Agranulocitose.
- Icterícia.
- Movimentos involuntários na córnea.
- Distonia, encefalopatia, cognição prejudicada, síndrome maligna neuroléptica, convulsão, sonolência.
- Alucinações, transtorno psicótico.
- Apnéia, depressão respiratória.
- Angioedema.
- Síndrome de morte súbita infantil.

#### Interações medicamentosas<sup>4</sup>

- *Associações contraindicadas*
- Mesoridazina, donezepila, gatifloxacino, hidroxicloroquina ou qualquer outro fármaco capaz de prolongar o tempo de QT tem o uso concomitante ao cloridrato de prometazina contraindicado pelo risco importante de arritmias. Na necessidade da coadministração destes fármacos, realizar um eletrocardiograma antes da administração, e repeti-lo após a administração a fim de comparar os intervalos de QT.
- *Interações de moderadas a graves:*
- Lítio: uso concomitante pode causar fraqueza, encefalopatia, dano cerebral e risco aumen-

tado de sintomas extrapiramidais. Monitorar o paciente para qualquer sinal de toxicidade. Lítio sérico deve ser monitorado periodicamente.

- Procarbazina e miperidina: uso concomitante pode aumentar os efeitos depressivos do sistema nervoso central, causando depressão e hipotensão. Manejo de dose ou descontinuidade de um dos tratamentos poderá ser necessário.
- Óleo essencial de *Oenothera biennis*: pode aumentar o risco de convulsões. Uso concomitante é desaconselhado.
- *Atropa belladonna* L.: uso concomitante pode aumentar mania, agitação e risco de falência cardiorrespiratória. Monitorar o paciente para sinais de xerostomia, constipação, retenção urinária, visão embaçada, aumento da temperatura, fadiga muscular e sedação. Na presença destes sintomas, descontinuar *Atropa belladonna* L. imediatamente. Em casos mais severos, benzodiazepínicos podem ser utilizados para sedar pacientes em crise de toxicidade anticolinérgica.
- Fenilalanina: uso concomitante pode aumentar a incidência de discinesia. Monitorar o paciente quanto aos sinais de dificuldade motora.
- Noz de betel, ou areca: uso concomitante pode exacerbar os efeitos extrapiramidais do cloridrato de prometazina, especialmente se o paciente faz uso de outros fármacos anticolinérgicos a fim de controlar estes sintomas.
- Miodrina: uso concomitante com pode aumentar o risco de acatisia. O paciente em uso destes fármacos em associação deverá ser monitorado.

#### Orientações aos pacientes<sup>5, 3, 4</sup>

- Evitar exposição à luz solar, pois o uso do cloridrato de prometazina pode causar fotossensibilidade.

- Evitar o consumo de álcool, atividades que requeiram atenção ou coordenação quando sob efeito do cloridrato de prometazina, pois o fármaco pode causar tontura e depressão do sistema nervoso central.
- Orientar que este fármaco pode causar náusea, vômito, efeitos anticolinérgicos, depressão do sistema nervoso central, icterícia ou apneia.
- Solicitar ao paciente que reporte sinais ou sintomas de depressão respiratória ou sedação excessiva, especialmente se paciente pediátrico ou paciente com histórico de função respiratória comprometida como apneia ou DPOC.
- Pacientes com histórico convulsivo devem monitorar e reportar sinais e sintomas de atividade convulsiva aumentada, visto que o cloridrato de prometazina diminui o limiar convulsivo.
- Aconselhar os pacientes que reportem sinais e sintomas dos efeitos extrapiramidais ou síndrome neuroléptica maligna, tais como suor, pressão sanguínea instável, rigidez muscular e disfunção autonômica.
- Solicitar que o paciente reporte sinais e sintomas de agranulocitose, leucopenia ou trombocitopenia.
- Pacientes não devem tomar depressores do sistema nervoso central concomitante ao tratamento com o cloridrato de prometazina, a não ser quando supervisionados por profissional da saúde.
- Informar aos pais e cuidadores de que a prometazina não deve ser utilizada em pacientes pediátricos menores de 2 anos de idade.
- A administração intravenosa pode causar taquicardia, bradicardia, tontura e queda de pressão sanguínea momentânea. Administrar com cautela.

### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: Atravessa a placenta. Uso considerado seguro durante o trabalho de parto para sedação e como adjuvante anestésico, neste caso, observar sinais clínicos de depressão respiratória. Recomendado como primeira linha de antiemético na gravidez, usar a menor dose efetiva e informar sobre possíveis efeitos no feto.

### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Não se sabe se este medicamento é distribuído no leite materno. Risco não pode ser descartado. Devido à falta de informação de segurança, recomenda-se avaliar o risco benefício e descontinuar o medicamento ou a amamentação, após considerar a importância do medicamento para a lactante. Se o uso for necessário, ter cautela.

### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Usar com cautela em pacientes com insuficiência hepática. Pode ocorrer icterícia obstrutiva ou colestática, geralmente reversível após descontinuidade do tratamento.

### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: Usar com cautela em pacientes com insuficiência renal.

### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Evitar o uso em pacientes idosos devido aos fortes efeitos anticolinérgicos e redução da depuração inerente à idade, o que aumenta o risco de efeitos anticolinérgicos e toxicidade. Desenvolvimento de tolerância quando usada como hipnóticos. Evitar o uso em pacientes idosos com doença de Parkin-

son, delírio, e em homens com sintomas do trato urinário inferior ou hiperplasia benigna da próstata. Risco aumentado de sedação e confusão mental em idosos. Recomenda-se selecionar a dose com cautela e reduzir a dose da apresentação injetável.

## Referências

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf).
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/>. Ministério da Saúde; 2017.
- 3 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 5 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.

## 110. PROPRANOLOL, CLORIDRATO

### Apresentações<sup>1</sup>

- Comprimidos 10 mg e 40 mg.

### Indicações<sup>2,3,4,5,6,7</sup>

- Hipertensão arterial sistêmica.
- Arritmias cardíacas.
- Feocromocitoma (apenas quando associado a um alfa-bloqueador).
- Angina de peito crônica.
- Profilaxia após infarto do miocárdio.
- Tremor essencial.
- Profilaxia da enxaqueca.
- Hemangioma infantil.
- Estenose subaórtica hipertrófica idiopática.
- Tetralogia de Fallot em crianças.
- Síndrome tireoideana em crianças.

### Contraindicações<sup>4,3</sup>

- Acidose metabólica.
- Angina de Prinzmetal.
- Asma, história de doença pulmonar obstrutiva crônica ou outras doenças broncoespásticas.
- Choque cardiogênico.

- Bloqueio atrioventricular de 2º e 3º graus.
- Bradicardia sinusal grave.
- Doença arterial periférica grave.
- Frequência cardíaca menor que 80 batimentos por minuto.
- Hipersensibilidade ao cloridrato de propranolol ou a componentes da fórmula.
- Hipotensão.
- Insuficiência cardíaca descompensada.
- Síndrome do nódulo sinusal.

### Precauções<sup>4,8,3</sup>

- Usar com cuidado em caso de:
  - Síndrome de Wolff-Parkinson-White. Risco de bradicardia grave, exigindo colocação de marcapasso. Interromper ou reduzir dose;
  - Insuficiência cardíaca congestiva compensada. Risco de depressão da contratilidade miocárdica acentuada e agravamento da insuficiência cardíaca;
  - Tireotoxicose. Risco de mascaramento de sinais clínicos de hipertireoidismo; suspensão abrupta pode provocar crise tireoidiana;

- Diabetes mellitus. Risco de mascaramento de sintomas de hipoglicemia;
- História de reação anafilática grave a vários alérgenos. Risco de hipersensibilidade aumentada pela repetição do uso;
- Doenças mioesqueléticas. Risco de exacerbação de miopatia e miotonia;
- Anestesia ou cirurgia de grande porte. Risco de redução na capacidade cardíaca de responder a reflexo adrenérgico. Interromper terapia com betabloqueador de 1 a 2 semanas antes da cirurgia.
- Categoria de risco na gestação (FDA): C (ver apêndice A).
- Insuficiência hepática (ver apêndice C).
- Insuficiência renal (ver apêndice D).
- Idoso (ver apêndice E).

### Esquemas de administração <sup>2, 3, 4, 6, 7</sup>

#### Crianças

- *Hipertensão arterial sistêmica I*: Iniciar com 1 a 2 mg/kg/dia, dividido em 2 ou 3 vezes ao dia. Ajustar conforme resposta e tolerância. Dose de manutenção: 2 a 4 mg/kg/dia, em duas doses divididas, até o máximo de 16 mg/kg/dia (máximo de 640 mg/dia).
- *Arritmias cardíacas*: 0,5 to 2 mg/kg/dia, via oral, a cada 6 a 8 horas. Ajustar conforme resposta e tolerância. Dose de manutenção: 2 a 4 mg/kg/dia, em quatro doses divididas, até o máximo de 16 mg/kg/dia (máximo de 640 mg/dia).
- *Hemangioma infantil*: Iniciar com 1 mg/kg/dia e aumentar a dose em 0,5 mg/kg/dia, por semana. Dose de manutenção: 2 mg/kg/dia, por via oral, divididos em duas ou três doses diárias.
- *Tetralogia de Fallot*: 1 mg/kg, via oral, a cada 6 horas. Interromper pelo menos 10 dias antes da cirurgia.
- *Síndrome tireoideana*: Recém-nascidos: 2 mg/kg/dia, via oral, em doses divididas a cada 6 a 12 horas, associado a medicamentos anti-reoidianos.

#### Adultos

- *Hipertensão arterial sistêmica*: Iniciar com 40 mg, via oral, 2 vezes ao dia. Dose de manutenção: 120 a 240 mg/dia, em doses divididas. Dose máxima: 640 mg/dia.
- *Arritmias cardíacas*: 10 a 30 mg, por via oral, 3 a 4 vezes ao dia. Na taquicardia ventricular induzida por estresse ou exercícios físicos, pode-se usar de 80 a 160 mg, por dia, por via oral.
- *Feocromocitoma (apenas quando associado a um alfa-bloqueador)*: Preparação para a cirurgia: 60 mg/dia, por via oral, em doses divididas, durante 3 dias antes da cirurgia. Não operável: 30 mg/dia, por via oral, em doses divididas.
- *Angina pectoris crônica*: 80 a 320 mg/dia, por via oral, dividida em 2 a 4 doses. Dose máxima: 320 mg/dia.
- *Profilaxia após infarto do miocárdio*: 180 a 240 mg/dia, por via oral, em doses divididas. Iniciar o tratamento entre 5 a 21 dias após o infarto. Continuar a terapia por, pelo menos, 1 a 3 anos após o infarto, quando não houver contraindicação.
- *Tremor essencial*: Inicialmente 40 mg, por via oral, 2 vezes ao dia. Dose de manutenção: 120 a 320 mg/dia, via oral, dividida em 3 administrações. Dose máxima: 320 mg/dia.
- *Profilaxia da enxaqueca*: Iniciar com 40 mg, por via oral, 2 vezes ao dia. Aumentar a dose gradualmente até atingir resposta adequada. Dose de manutenção: 80 a 240 mg/dia em doses divididas. Dose máxima: 240 mg/dia. Descontinuar, de forma gradual, se a resposta for inadequada após 4 a 6 semanas.
- *Estenose subaórtica hipertrófica idiopática*: 20 a 40 mg, por via oral, 3 a 4 vezes ao dia.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>3</sup>

- Biodisponibilidade 30 a 70%. A presença de alimento pode aumentar a biodisponibilidade oral e atrasar o Tmax.
- Pico de concentração (oral): 1 a 1,5 horas.
- Início da resposta anti-hipertensiva: 2 a 3 semanas.
- Distribuição: ligação a proteínas plasmáticas de aproximadamente 93%.
- Metabolismo hepático (50 a 70%), extenso metabolismo de primeira passagem.
- Excreção: renal; menos de 1% é excretado em forma inalterada na urina.
- Tempo de eliminação: 3 a 6 horas.
- Não é removido por diálise.
- Não é necessário ajuste de dose para pacientes com doenças renais ou hepáticas, mas deve-se monitorar a função desses órgãos.

### Efeitos adversos <sup>3</sup>

- Bradiarritmia, choque cardiogênico, insuficiência cardíaca congestiva ou não, doença vascular
- periférica (principalmente Síndrome de Raynaud), bloqueio atrioventricular, hipotensão,
- prolongamento do intervalo PR, encurtamento do intervalo QT.
- Eritroderma, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.
- Hipoglicemia, hipercalemia, hipertireoidismo, elevação nos níveis de lipoproteínas.
- Anafilaxia.
- Acidente cerebrovascular, fadiga (5 a 7%), parestesia, sonolência.
- Broncoespasmo, dispneia, edema pulmonar.
- Sinais ou sintomas de abstinência.
- Diarreia, vômitos, tontura, distúrbios do sono.

### Interações medicamentosas <sup>3</sup>

- *Interações de moderadas a graves:*

- Amiodarona: pode ocorrer hipotensão, bradicardia e parada cardíaca. Monitorar a função cardíaca e observar sintomas de bradicardia, bloqueio cardíaco e síndrome do nódulo sinusal.
- Bupivacaína/lidocaína: pode aumentar a toxicidade da bupivacaína. Associar com cautela.
- Clozapina: risco de aumento da exposição e do risco dos efeitos adversos da clozapina, pela diminuição de seu metabolismo. Monitorar o paciente e, sob critério clínico, reduzir a dose de clozapina.
- Diltiazem: pode causar hipotensão, bradicardia e distúrbios na condução AV. Monitorar a função cardíaca e a pressão arterial, principalmente em pacientes predispostos à falência cardíaca.
- Epinefrina: risco de hipertensão, bradicardia, resistência à epinefrina e anafilaxia. A associação deve ser evitada, mas se for estritamente necessária, monitorar uma possível hipertensão grave e prolongada.
- Fluoxetina: pode aumentar a toxicidade do cloridrato de propranolol, incluindo bloqueio cardíaco completo. Associar com cautela.
- Haloperidol: pode ocorrer aumento do risco de hipotensão e parada cardíaca. Monitorar sinais de hipotensão.
- Mefloquina: pode aumentar o risco de alterações eletrocardiográficas e parada cardíaca, especialmente em pacientes com doenças cardíacas prévias. Monitorar o eletrocardiograma do paciente.
- Verapamil: pode causar hipotensão e bradicardia. Monitorar a função cardíaca e a pressão arterial, principalmente em pacientes predispostos à falência cardíaca.
- Ergotamina/di-hidroergotamina: pode ocorrer isquemia periférica ou episódios hipertensivos. Monitorar sinais de isquemia periférica (extremidades frias, por exemplo) e pressão



- arterial. Considerar a troca por um betabloqueador seletivo, como o atenolol.
  - Fluvoxamina/propoxifeno/cimetidina: pode ocorrer bradicardia e hipotensão. Monitorar a frequência cardíaca e a pressão arterial e ajustar a dose, se necessário.
  - Antidiabéticos orais, injetáveis e insulinas: pode ocorrer hipoglicemia ou hiperglicemia e mascarar os sintomas da hipoglicemia. Monitorar a glicemia com maior frequência. Pode ser necessário ajuste na dose do anti-diabético.
  - Quinidina: pode ocorrer hipotensão, bradicardia, arritmias e parada cardíaca. Usar com cautela e monitorar a função cardíaca.
  - Disopiramida: pode ocorrer bradicardia e diminuição do débito cardíaco. Monitorar a função cardíaca.
  - Glicosídeos digitálicos: pode ocorrer bradicardia e intoxicação digitálica. Usar com cautela e monitorar a frequência cardíaca e o intervalo PR.
  - Clorpromazina: pode ocorrer aumento da toxicidade da clorpromazina, incluindo sedação, efeitos extrapiramidais, delírio e tontura. Monitorar o paciente e considerar redução na dose de um ou ambos os medicamentos.
  - Antiácidos: pode ocorrer diminuição na biodisponibilidade do cloridrato de propranolol.
  - Aumentar o intervalo entre o uso dos dois medicamentos e monitorar o paciente quanto à eficácia do betabloqueador.
  - Bloqueadores alfa-1-adrenérgicos: pode ocorrer hipotensão severa na primeira dose do alfabloqueador. Iniciar o alfabloqueador na menor dose possível, preferencialmente antes de dormir e monitorar cuidadosamente a pressão arterial.
  - Sertralina: aumento do risco de angina. Monitorar o paciente, especialmente se apresentar doença arterial coronariana pré-existente.
  - Anti-inflamatórios não-esteroidais: pode ocorrer diminuição do efeito anti-hipertensivo.
  - Monitorar a pressão arterial e ajustar a dose do betabloqueador, se necessário.
  - Erva-de-São-João/colestiramina: pode ocorrer diminuição dos efeitos do cloridrato de propranolol. Monitorar o paciente e ajustar a dose do betabloqueador, se necessário.
  - Fenilefrina: pode ocorrer aumento da pressão arterial. Monitorar o paciente e reduzir a dose de fenilefrina, se necessário.
- Orientações aos pacientes <sup>3,8</sup>**
- Informar sobre os efeitos adversos mais importantes e orientar a relatar qualquer sinal ou sintoma desagradável durante o tratamento.
  - Orientar para não suspender subitamente o tratamento, nem sem o conhecimento médico.
  - Informar que o cloridrato de propranolol pode causar sonolência excessiva e dificuldade de atenção e cognição. Evitar atividades que exijam atenção.
  - Orientar para informar o uso do propranolol ao médico ou cirurgião-dentista em caso de cirurgias ou uso de anestésicos.
  - Orientar mulheres em período fértil alertar ao médico em caso de gravidez.
  - Orientar mulheres em período de amamentação sobre os riscos para as crianças.
  - Informar que o cloridrato de propranolol deve ser tomado com água e, de preferência, antes das refeições e antes de dormir.
  - Informar para evitar ou reduzir uso de álcool junto a cloridrato de propranolol, pelo risco de aumentar a quantidade do medicamento em seu corpo.
  - Informar que existem interações medicamentosas significativas e para consultar um profissional de saúde antes de usar outros fármacos, incluindo fitoterápicos, produtos naturais e medicamentos isentos de prescrição.

### Apêndice A - Fármacos e gestação

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: Uso não recomendado na gravidez. Pode ocorrer retardo no crescimento intrauterino, hipoglicemia e bradicardia neonatal. O risco é maior no caso de hipertensão grave. Usar na gravidez somente se os benefícios potenciais para a mãe justificarem os riscos para o feto. Neste caso, monitorar bradicardia, depressão respiratória e hipoglicemia no recém-nascido.

### Apêndice B - Fármacos e amamentação

- Comentário: Distribuída no leite materno, mas compatível com amamentação. Recomenda-se usar com cautela e monitorar bradicardia, hipoglicemia e cianose no lactente.

### Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática

- Comentário: Risco de toxicidade aumentado na insuficiência hepática. Monitorar função hepática antes e durante o tratamento. Ajustar dose se necessário.

### Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal

- Comentário: Risco de toxicidade aumentado na insuficiência hepática. Monitorar função renal antes e durante o tratamento. Pode ser necessário ajuste de dose.

### Apêndice E - Fármacos e idosos

- Comentário: Selecionar dose com cautela. Iniciar terapia com a menor dose recomendada devido ao maior risco de efeitos adversos.

### Referências

1 Brasil. Ministério de Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essen-

ciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.

2 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.

3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

4 Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS no 2.994, de 13 de dezembro de 2011. Aprova a Linha de Cuidado do Infarto Agudo do Miocárdio e o Protocolo de Síndromes Coronarianas Agudas, cria e altera procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>. 2011.

5 Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Síndromes Coronarianas Agudas. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/pcdt-sindromes-coronarianas-agudas.pdf>.

6 Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de Doença Coronária Estável. Rev da Soc Bras Cardiol. 2014;103(2).

7 Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, Bortolotto LA, Franco RJS, Poli-de-Figueiredo CE, Jardim PCBV, Amodeo C, Barbosa ECD, Koch V, Gomes MAM, Paula RB, Póvoa RMS, Colombo FC, Ferreira Filho S, Miranda RD, Machado CA MJH. 7a Diretriz Brasileira de Hipertensão [Internet]. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Cardiologia; 2016. Available from: [http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/Diretriz\\_hipertensao\\_associados.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/Diretriz_hipertensao_associados.pdf)

8 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 111. RINGER + LACTATO

### Apresentação<sup>1</sup>

- Solução injetável contendo lactato de sódio 3 mg/mL + cloreto de sódio 6 mg/mL + cloreto de potássio 0,3 mg/mL + cloreto de cálcio 0,2 mg/mL.

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde<sup>2</sup>

- Reidratação e restabelecimento do equilíbrio hidroeletrólítico, quando há perda de líquidos e de íons cloreto, sódio, potássio e cálcio.
- Profilaxia e tratamento da acidose metabólica.

### Contraindicações<sup>2,3</sup>

- Acidose láctica.
- Hipernatremia.
- Hipercalcemia.
- Hiperpotassemia (hipercalemia).
- Hiperclorêmia.
- Sangramento ou desordens de coagulação preexistentes.
- Doença severa do fígado.
- Falência renal, com oligúria ou anúria, onde não esteja associada à hipovolemia.
- Insuficiência cardíaca.

### Precauções<sup>2,3,4,5</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Hipertensão;
  - Insuficiência cardíaca;
  - Edema periférico ou pulmonar;
  - Pré-eclâmpsia;
  - Outras condições associadas a retenção de sódio;
  - Cálculo renal ou histórico de cálculo renal;
  - Insuficiência renal ou uso concomitante de doses altas de vitamina D;
  - Soluções contendo íons de cálcio não devem ser administradas simultaneamente no mes-

mo local da infusão sanguínea devido ao risco de coagulação.

- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).
- Insuficiência hepática (ver Apêndice C).
- Insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Idosos (ver Apêndice E).

### Esquemas de administração<sup>2,3</sup>

- A dose é determinada a partir da idade, do peso e da condição clínica do paciente.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes<sup>2,3</sup>

- Expansão do volume do plasma como resposta inicial: 30 minutos.
- Duração do efeito: 24 a 48 horas.
- Meia vida de eliminação: 67 horas.
- Eliminado pelo rim, com pequena parte eliminada nas fezes e suor.
- Efeitos adversos<sup>3</sup>
- Parada cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, hipotensão, edema periférico, fibrilação ventricular.
- Eritema multiforme, prurido, erupções cutâneas e urticária.
- Hipervolemia, acidose metabólica.
- Vômito.
- Anemia, distúrbios de coagulação, coagulação intravascular disseminada, hemólise, hemorragia.
- Hepatotxicidade, aumento da amilase sérica.
- Reações de hipersensibilidade e influenza.
- Mialgia.
- Cefaléia e hemorragia intracraniana.
- Nefrotoxicidade, insuficiência renal.
- Broncoespasmo, edema de laringe e edema pulmonar.

- Angioedema.

### Interações medicamentosas<sup>3</sup>

- *Associações contraindicadas*
  - Ceftriaxona sódica: o uso concomitante é contraindicado, especialmente em neonatos, pelo risco de formação de precipitados de ceftriaxona na forma de sal cálcico. A solução de Ringer + lactato não deve ser usada como diluente para ceftriaxona.
- *Interações de graves a moderadas*
  - Glicosídeos digitálicos: aumento de efeito, podendo precipitar quadro de intoxicação digitalica.

### Orientações aos pacientes<sup>3</sup>

- Informar que a administração intravenosa dessa solução pode causar sobrecarga de fluidos e/ou solutos, resultando na hiper-hidratação, estados congestivos ou edema pulmonar.
- Informar que a terapia com potássio, cálcio e sódio deve ser monitorada por eletrocardiogramas, especialmente em pacientes que fazem uso de digitálicos, corticoides ou corticotropina.

### Referências

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa no 9, de 1º de agosto de 2016 - Dispõe sobre as bulas padronizadas de medicamentos específicos. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/IN\\_9\\_2016.pdf/ffeca2b7-76ae-4b78-b858-24f394172878](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/IN_9_2016.pdf/ffeca2b7-76ae-4b78-b858-24f394172878). 2016.
- 3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 5 Wolters Kluwer. UpToDate. Disponível em: <https://www.uptodate.com>. 2017.

## 112. SAIS PARA REIDRATAÇÃO ORAL

### Apresentação<sup>1</sup>

- Pó para solução oral. Composição: cloreto de sódio, glicose anidra, cloreto de potássio e citrato de sódio di-hidratado.

### Indicações<sup>2,3,4,5</sup>

- Reposição hidroeletrólítica no tratamento da desidratação causada por perda de fluidos e eletrólitos em doenças diarreicas agudas.

### Precauções<sup>6,3</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:

- Hipernatremia; a reidratação deve ser lenta, em cerca de 12 horas.
- A reidratação oral não é apropriada nos casos de obstrução gastrointestinal ou quando a terapia de reidratação parenteral é indicada, como em desidratação grave ou vômito intratável.
- Insuficiência renal (ver Apêndice D).

### Esquemas de administração<sup>2,3,4,5</sup>

#### Crianças

- 50 a 100 mL/kg, por via oral, em pequenos volumes nas primeiras 4 horas. Pode-se aumen-

tar a quantidade, caso a criança continue com episódios frequentes de diarreia.

- Alternativamente, quando não se conhece o peso corporal, podem-se utilizar os seguintes volumes, de acordo com a idade, nas primeiras 4 horas:
  - Menores de 4 meses: 200 a 400 mL.
  - 4 a 11 meses: 400 a 600 mL.
  - 12 a 23 meses: 600 a 800 mL.
  - 2 a 4 anos: 800 a 1.200 mL.
  - 5 a 14 anos: 1.200 a 2.200 mL.
  - Maiores de 15 anos: 2.200 a 4.000 mL.

Recomenda-se administrar 200 mL, por via oral, após cada episódio de diarreia.

Considerar a administração por sonda nasogástrica em crianças, com estado mental normal, incapazes de beber ou que apresentam vômitos. Recomenda-se administrar 20 mL/kg/hora, em um período de 6 horas.

#### **Adultos**

- 200 a 400 mL (de acordo com a perda de fluido), por via oral, após cada episódio de diarreia.

Notas: A reidratação oral deve continuar até que cesse a diarreia.

Volumes maiores que os indicados podem ser dados quando os episódios de diarreia são muito frequentes.

Em caso de vômito, suspender a reidratação por 10 minutos, recomeçando em velocidade e quantidade menores e com maior frequência.

Suplementação de zinco deve ser feita após 4 horas de reidratação, tão logo o paciente volte a comer.

Em casos suspeitos de cólera, deve-se aumentar a concentração de sódio.

#### **Efeitos adversos** <sup>2,3</sup>

- Podem ocorrer vômitos após administração rápida.

- A administração de soluções muito concentradas, ou nos portadores de insuficiência renal, pode resultar em hipernatremia e hiperpotassemia.

#### **Interações medicamentosas** <sup>6</sup>

- Não foram encontradas interações medicamentosas que atendessem aos critérios pré-estabelecidos para este formulário.
- Orientações aos pacientes <sup>2,3,7</sup>
- Orientar o paciente ou acompanhante a reconhecer os sinais de desidratação, manter a alimentação normal e praticar medidas de higiene pessoal e domiciliar.
- Orientar a preparar a solução de reidratação oral somente com água filtrada ou, preferentemente, fervida e fria, respeitando o volume total indicado, e não misturar com outros ingredientes, como açúcar. Não ferver a solução depois de preparada.
- Informações adicionais para o processo de orientação do paciente estão disponíveis na versão do FTN para o usuário.

#### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: Risco de hipernatremia e hiperpotassemia em pacientes com insuficiência renal em uso de doses altas.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Stuart, MC., Kouimtzi, M. Hill S. WHO Model Formulary 2008. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16879e/s16879e.pdf>. 2008.



- 3 Klasco R. K. (Ed). Martindale. The Extra-Pharmacopoeia. Thomsom Micromedex. Disponível em: <http://www.portaldapesquisa.com.br/>. 2016.
- 4 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 5 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 6 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 7 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/>. Ministério da Saúde; 2017.

## 113. SALBUTAMOL, SULFATO

### Apresentações <sup>1</sup>

- Aerossol oral 100 microgramas/dose.
- Solução injetável 0,5 mg/mL
- Solução para inalação 5 mg/mL.

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde <sup>2,3,4</sup>

- Profilaxia do broncoespasmo induzido por exercícios físicos ou exposição inevitável a alérgenos.
- Tratamento de broncoespasmo e da exacerbação da asma aguda.
- Tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).
- Agente tocolítico no trabalho de parto prematuro.

### Contraindicações <sup>5,6,7</sup>

- Hipersensibilidade ao sulfato de salbutamol ou a qualquer um dos componentes da formulação.
- Contraindicações em adultos para uso intravenoso no parto prematuro descomplicado e sob supervisão de um especialista:
- Ameaça de aborto, compressão da medula, pré-eclâmpsia grave, eclâmpsia, deslocamento de placenta, placenta prévia, hemorragia pré-parto, morte fetal intra-uterina, infecção intra-uterina;

- Fatores de risco significativos para isquemia do miocárdio, histórico de doença cardíaca;
- Hipertensão pulmonar.

### Precauções <sup>5,6,7</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
- Transtornos convulsivos, como epilepsia;
- Hipertireoidismo (existe uma relação inversa entre a função tireoidiana e a resposta a salbutamol por via inalatória);
- Doenças cardiovasculares, especialmente insuficiência coronariana, arritmias; cardíacas, suscetibilidade ao prolongamento do intervalo QT e hipertensão;
- Pacientes com sensibilidade a aminas simpatomiméticas;
- Asma aguda ou deterioração no controle do quadro asmático (falta de resposta a uma dose previamente eficaz);
- Diabetes melito (risco de hiperglicemia e cetoacidose, principalmente por via intravenosa);
- Cetoacidose pré-existente;
- Ocorrência de hipopotassemia transitória (com potencial de induzir outros efeitos cardiovasculares);
- Pré-eclâmpsia leve a moderada (quando usado como tocolítico por via intravenosa)
- Uso de doses acima do recomendado pode ser fatal.

- Suspender o uso em caso de:
- Ocorrência de broncoespasmo paradoxal;
- Hipersensibilidade imediata (urticária, angioedema, erupção cutânea, broncoespasmo, anafilaxia e edema orofaríngeo).
- Segurança e a eficácia do aerossol não estão estabelecidas para crianças com idade inferior a 4 anos, bem como a da solução para nebulização para crianças com idade inferior a 12 anos.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (Ver apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).
- Insuficiência Renal (Ver apêndice D).
- Idosos (Ver apêndice E).

### Esquemas de administração <sup>2, 3, 5, 4</sup>

#### Crianças

- *Broncoespasmo na asma :*
- Solução para nebulização (5 mg/mL): Nebulização intermitente frequente: 0,07 a 0,15 mg por kg, por via inalatória, a cada 20 minutos. Dose máxima de 5 mg. Depois, conforme reavaliação clínica.
- Aerossol oral (100 microgramas por jato): 22,5 a 30 microgramas por kg, por via inalatória, a cada 20 minutos, sob supervisão médica. Depois, conforme reavaliação clínica. Dose máxima: 9 jatos por dose.
- *Profilaxia do broncoespasmo induzido por exercícios físicos ou exposição inevitável a alérgenos:*
- Aerossol oral (100 microgramas por jato): 4 anos ou mais: 100 a 200 microgramas (1 a 2 jatos), por via inalatória, 15 a 30 minutos antes do exercício.

#### Adultos

- *Broncoespasmo na asma*
- Solução para nebulização (5 mg/mL): Nebulização intermitente frequente: 2,5 mg a 5 mg, por via inalatória, a cada 20 minutos, por 3 doses. Depois, 2,5 mg a 10 mg, por via inalatória, a cada 1 a 4 horas, conforme necessário.
- Aerossol oral (100 microgramas por jato): 100 a 200 microgramas (1 a 2 jatos), por via inalatória, a cada 20 minutos, por uma ou duas doses.
- Na exacerbação moderada a grave: 400 microgramas (4 jatos) a cada 10 minutos ou 800 microgramas (8 jatos) a cada 20 minutos, por via inalatória, até 4 horas, seguido da mesma dose a cada 1 a 4 horas, conforme necessário, sob supervisão médica.
- *Profilaxia da asma induzida por exercícios ou exposição inevitável a alérgenos*
- Aerossol oral (100 microgramas por jato): 200 microgramas (2 jatos), por via inalatória, 15 a 30 minutos antes do exercício.
- *Tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)*
- Solução para nebulização (5 mg/mL): 2,5 mg a 5 mg, por via inalatória, durante 10 a 15 minutos, para alívio de broncoespasmo agudo ou antes do esforço físico.
- Aerossol oral (100 microgramas por jato): 200 a 400 microgramas (2 a 4 jatos), por via inalatória, a cada 4 ou 6 horas.
- *Agente tocolítico no trabalho de parto prematuro:* Iniciar infusão com 10 microgramas por minuto (60 mL por hora em bomba de infusão ou 20 gotas por minuto da solução a 0,01mg/mL de salbutamol em soro glicosado 5%), por via intravenosa. Aumentar 10 microgramas por minuto, de 20 em 20 minutos, até alcançar a inibição das contrações ou ocorrência dos efeitos colaterais maternos indesejáveis. Manter por 60 minutos após a cessação das contrações. Diminuir 10 microgramas por minuto da taxa de infusão a intervalos de 30 minutos até a menor dosagem efetiva para inibição das contrações. Manter por 12 horas.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>7, 6</sup>

- A resposta terapêutica para o aerossol tem início entre 5,4 e 10 minutos.
- Pico de concentração (aerossol): 31 a 90 minutos (crianças) e 47 a 56 minutos (adultos). Para solução inalatória: 60 a 120 minutos (crianças).
- Duração da ação (aerossol): 2,3 a 6 horas (crianças) e cerca de 3 a 6 horas (adultos).
- Biodisponibilidade (aerossol): próxima ao limite inferior de quantificação. Solução inalatória: menor que 20%.
- Ligação às proteínas plasmáticas: 10%
- Atravessa a placenta. Não é conhecido se o fármaco é distribuído para o leite.
- Volume aparente de Distribuição:  $156 \pm 38$  L.
- Extensivamente metabolizado na parede do intestino e fígado.
- Excreção: predominantemente renal (80% a 100%). No prazo de 24 horas, cerca de 72% de uma dose por inalação oral é excretada na urina como fármaco inalterado e metabólitos. Menos que 20% é excretado nas fezes.
- Meia-vida de eliminação (via inalatória): aproximadamente 4,6 a 6 horas.
- Ajuste de dose: pacientes com doença da artéria coronária conhecida ou suspeita – iniciar solução para nebulização com dose menor ou igual a 1 mg.

### Efeitos adversos <sup>7</sup>

- Infecção do trato respiratório superior (5% a 21% ou mais), rinite (5% a 16%), faringite (14%), irritação da garganta (10%), infecção viral do trato respiratório Inferior (7%), sinusite, tosse (5% ou mais), dor de garganta (adulto combinada e pediátrica, 5% ou mais; pediátrica, 2%).
- Náuseas (10%), vômitos (estudos clínicos combinados adultos e crianças: 7%; Crianças 3%), gastroenterite viral (1%).

- Febre (6%).
- Reação de hipersensibilidade (6%).
- Palpitações (5% ou mais), dor no peito (3%), taquicardia (menos de 3%), angina, anormalidade no eletrocardiograma, extrasístoles, fibrilação atrial, hipertensão, hipotensão, infarto do miocárdio, taquicardia supraventricular.
- Dor musculoesquelética (3% a 5%), dor lombar, astenia (2%).
- Hipersensibilidade emocional (crianças: 6,25% a 20%), tremor (5% a 7% ou mais), nervosismo (7%), insônia, sonolência (2%).
- Bronquite (5% ou mais), Nasofaringite (> 5%; crianças: 2%).
- Doença infecciosa no trato urinário (1%).
- Cetoacidose diabética, hiperglicemia.

### Interações medicamentosas <sup>7</sup>

- Não foram encontradas interações medicamentosas que atendessem aos critérios pré-estabelecidos para este formulário.

### Orientações aos pacientes <sup>2, 8, 6, 7, 5</sup>

- Estimular a adesão aos esquemas prescritos. Advertir sobre a importância de não exceder a dose recomendada ou a frequência de utilização, salvo indicação em contrário.
- Administrar o medicamento entre 15 a 30 minutos antes do exercício para prevenção de broncoespasmo induzido pelo exercício.
- Se uma dose anteriormente eficaz do aerossol não fornecer pelo menos 3 horas de alívio, obter aconselhamento profissional o mais rápido possível. Instruir para não aumentar a dose ou a frequência da administração, principalmente para a solução nebulizada.
- Prevenir o paciente a relatar ao profissional médico a ocorrência de sintomas de broncoespasmo paradoxal. Relatar também sintomas de fibrilação atrial, taquicardia supraventricular ou hipopotassemia.

- Informar ao profissional a existência ou previsão de terapia(s) concomitante(s), incluindo medicamentos isentos de prescrição.
- Informar ao profissional médico sobre a intenção ou confirmação de gravidez e se planeja amamentar.
- Advertir sobre o potencial do medicamento causar: palpitações, dor no peito, tremores, dores de cabeça, tonturas ou nervosismo.
- Aconselhar sobre a técnica inalatória adequada dependendo do dispositivo empregado. O aerossol deve ser agitado vigorosamente antes do uso, com o bocal para baixo, e pode ser utilizado diretamente ou acoplado a espaçadores. O paciente deve: expirar totalmente através da boca; posicionar o bocal do aerossol (ou do espaçador) entre os lábios, fechando-os ao seu redor e respirar profunda e lentamente enquanto pressiona completamente o recipiente. Prender a respiração por cerca de 10 segundos, retirar o bocal dos lábios e expirar lentamente. Se uma segunda dose for necessária, esperar 60 segundos e repetir toda a operação. Outra opção é a manobra de inalação em volume corrente (sem inspiração forçada nem pausa respiratória final; realizar entre 5 e 10 inalações para cada jato disparado na aerocâmara, principalmente em crianças com máscara facial).
- Antes de usar o inalador pela primeira vez ou após longo período sem utilização (5 dias ou mais), certificar-se de que o mesmo está funcionando corretamente através da liberação de dois jatos para o ar. Cuidado com os olhos durante esta operação.
- Semanalmente, o bocal do inalador e o espaçador devem ser bem lavados com detergente neutro e deixados para secar naturalmente. Retirar o frasco de alumínio do recipiente plástico quando for efetuar esta operação.
- Ao administrar via nebulização, usar técnica

asséptica e seguir as instruções do fabricante quanto ao uso correto do nebulizador e às técnicas de higiene do aparelho e de seus acessórios. Durante a nebulização, o paciente deve procurar respirar de maneira profunda, calma e o mais uniformemente possível, até que o aparelho pare de produzir a névoa.

- Em caso de esquecimento de 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.
- O sulfato de salbutamol faz parte da lista de substâncias proibidas pela Agência Mundial Antidoping.
- Informações adicionais para o processo de orientação do paciente estão disponíveis na versão do FTN para o usuário.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: Atravessa a placenta. Não existem estudos controlados em mulheres grávidas. No entanto, a falta de oxigenação resultante da asma não controlada representa um perigo maior para o feto do que qualquer dano potencial associado ao uso do fármaco. Betabloqueadores interferem na contração uterina. Por isso, o uso de salbutamol para broncoespasmo durante o trabalho de parto deve ser limitado a pacientes em quem os benefícios compensam claramente os riscos.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Não se sabe se o medicamento é distribuído no leite materno. Risco ao lactente não pode ser descartado. Devido à falta de informação de segurança, recomenda-se avaliar o risco benefício e descontinuar o medicamento ou a amamentação, após considerar a importância do medicamento

para a lactante. Se o uso for necessário, ter cautela.

#### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: Risco aumentado de toxicidade em pacientes com insuficiência renal. Recomenda-se monitorar.

#### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Iniciar a terapia inalatória com aerossol com a menor dose preconizada para adultos. Pacientes idosos podem apresentar maior sensibilidade ao fármaco. Ter cautela com pacientes com doença cardiovascular. Avaliar a função renal periodicamente devido ao risco aumentado de toxicidade.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 609, de 06 de junho de 2013 (Retificada em 14 de junho de 2013 e 10 de junho de 2014). Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/junho/13/Portaria-609-de-2013.pdf>. 2013.
- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Gestaçao de alto risco: manual técnico. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_tecnico\\_gestacao\\_alto\\_risco.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tecnico_gestacao_alto_risco.pdf). 2012.
- 4 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 1.317 de 25 de novembro de 2013 (Alterada pela Portaria SAS/MS no 603 de 21 de julho de 2014). Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/22/PT-SAS-N---1317-alterado-pela-603-de-21-de-julho-de-2014.pdf>. 2013.
- 5 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 6 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 7 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 8 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico da Anvisa. Informação do produto. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp). 2017.

## **114. SINVASTATINA**

#### **Apresentações<sup>1</sup>**

- Comprimidos 10 mg, 20 mg e 40 mg.

#### **Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde<sup>2</sup>**

- Dislipidemias (hipercolesterolemia, hiperli-

poproteinemia, hipotrigliceridemia, hiperlipidemia mista).

- Prevenção de eventos cardiovasculares (pacientes com alto risco de eventos cardiovasculares e de acidentes cerebrovasculares).



### **Contraindicações** <sup>3,4</sup>

- Hipersensibilidade à sinvastatina.
- Doença hepática ativa, incluindo elevação inexplicável e persistente nas transaminases séricas (ver Apêndice C).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).
- Usar com cuidado nos casos de:
  - Uso prolongado de álcool;
  - História ou sinais de hepatopatias e disfunção hepática (monitorar função hepática antes e durante o tratamento);
  - Condições clínicas que aumentem o risco de rabdomiólise e insuficiência renal secundária (sepse, hipotensão, grandes cirurgias, trauma, epilepsia não controlada, distúrbios metabólicos, endócrinos ou eletrolíticos graves;
  - Surgimento de miopatias e rabdomiólise, particularmente quando se utilizam altas doses de sinvastatina (monitorar creatinofosfoquinase e mioglobinúria). O medicamento deve ser descontinuado;
  - Esclerose lateral amiotrófica (pode ocorrer piora funcional);
  - Crianças com menos de 10 anos de idade ou meninas na pré-menarca (segurança e eficácia da sinvastatina não foram estabelecidas);
  - Pacientes idosos são mais susceptíveis aos efeitos adversos (ver Apêndice E).
  - Insuficiência renal grave (ver Apêndice D).

### **Esquemas de administração** <sup>3,4</sup>

- *Idade entre 10 e 17 anos (meninas com, no mínimo, 1 ano pós-menarca):* iniciar com 10 mg, por via oral, uma vez ao dia, à noite. Ajustar a dose a intervalos de no mínimo 4 semanas, até dose máxima de 40 mg por dia.

### **Adultos**

- *Hipercolesterolemia homozigótica familiar:* Iniciar com 40 mg, por via oral, uma vez ao

dia à noite. Ajustar a dose a intervalos de, no mínimo, 4 semanas, até dose máxima de 80 mg por dia.

- *Hipercolesterolemia heterozigótica familiar, hiperlipoproteinemia familiar tipo 3, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia primária, hiperlipidemia mista.:* Iniciar com 10 mg ou 20 mg, por via oral, uma vez ao dia, à noite. Ajustar a dose a intervalos de, no mínimo, 4 semanas, até dose máxima de 80 mg por dia.
- *Prevenção de eventos cardiovasculares:* Iniciar com 20 a 40 mg, por via oral, uma vez ao dia à noite. Ajustar a dose a intervalos de no mínimo 4 semanas, até dose máxima de 80 mg por dia.

### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes** <sup>4,5</sup>

- Biodisponibilidade: 5%.
- Início de ação: 2 semanas.
- Pico de efeito: 4 a 6 semanas.
- Ligação às proteínas plasmáticas: aproximadamente 95%.
- Extenso efeito de primeira passagem.
- Metabolismo hepático, via CYP3A4.
- Metabólitos ativos com meia-vida de eliminação de 4 a 5 horas.
- Meia-vida de eliminação de cerca de 3 horas.
- Excreção fecal (60%) e renal (13%).

### **Efeitos adversos** <sup>4,5</sup>

- Angina, fibrilação atrial, hipotensão e edema têm sido relatados.
- Pustulose exantemática aguda, líquen plano, fotossensibilidade, lesão de pele ocorrem raramente, eczema (5%).
- Elevação sérica de creatina fosfoquinase (5%), hiperglicemia e predisposição a diabetes mel-litus, redução dos níveis séricos de ubiquinona (CoQ10), ginecomastia.
- Pancreatite, colite ulcerativa, dor abdominal

(7%), constipação (2% a 7%), náuseas (5%), gastrite (5%).

- Insuficiência hepática, hepatite autoimune e hepatite colestática, elevação sérica das enzimas hepáticas (< 1%), icterícia.
- Vasculite, lúpus eritematoso sistêmico, polimiosite e dermatomiosite autoimunes.
- Miopatia e rabdomiólise (dose dependentes <1%), síndrome de compartimento, fasciite, miastenia gravis, tendinite e ruptura de tendão, mialgia (4%).
- Neuropatia periférica, vertigem (4,5%), cefaleia (2,5% a 7,4%), amnésia e déficit cognitivo, confusão mental.
- Catarata relacionada a diabetes mellitus, diplopia, oftalmoplegia e ptose.
- Depressão, irritabilidade, pesadelos.
- Insuficiência renal aguda, nefrotoxicidade, proteinúria.
- Disfunção erétil.
- Pneumonia intersticial, infecção respiratória alta (9%), bronquite (7%).
- Taquiflaxia e efeito carcinogênico foram relacionados ao uso em longo prazo (> 5 anos).

### Interações medicamentosas <sup>3,4</sup>

- Acenocumarol, ácido fusídico, amprenavir, cetoconazol, ciprofloxacino, claritromicina, colchicina, dasatinibe, eritromicina e outros macrolídeos, fluconazol, indinavir, imatinibe, nefazodona, nelfinavir, nicotinamida (ou niacina, acima de 1 g/dia), risperidona, ritonavir, saquinavir, varfarina e voriconazol: aumentam o efeito/toxicidade da sinvastatina. Usar somente se o potencial benefício superar o risco, monitorar paciente para sinais e sintomas de miopatia e/ou rabdomiólise. Considerar o uso de outra estatina (inibidor da HMGCoA redutase).
- Amiodarona, verapamil: aumentam o efeito/toxicidade da sinvastatina. Reduzir a dose

de sinvastatina para no máximo 20 mg/dia. Monitorar paciente para sinais e sintomas de miopatia e/ou rabdomiólise.

- Atazanavir, darunavir, fosamprenavir, itracozol, lopinavir e tipranavir: aumentam o risco de miopatia e/ou rabdomiólise. Uso concomitante é contraindicado.
- Bosentana, carbamazepina, efavirenz, erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*), farelo de aveia, fenitoína, pectina, rifampicina e oxcarbazepina: diminuem o efeito da sinvastatina. Monitorar perfil lipídico e considerar ajuste de dose. Monitorar sinais e sintomas específicos.
- Ciclosporina, danazol, genfibrozila: aumentam o efeito/toxicidade da sinvastatina. Reduzir a dose de sinvastatina para no máximo 10 mg/dia. Monitorar paciente para sinais e sintomas de miopatia e/ou rabdomiólise.
- Digoxina: pode ter seu efeito/toxicidade aumentada pela sinvastatina. Monitorar sinais e sintomas específicos.
- Diltiazem: aumenta o efeito/toxicidade da sinvastatina. Reduzir a dose de sinvastatina para no máximo 40 mg/dia. Monitorar paciente para sinais e sintomas de miopatia e/ou rabdomiólise.
- Levotiroxina: pode ter sua efetividade diminuída pela sinvastatina. Monitorar paciente quanto à efetividade da levotiroxina.

### Apêndice A - Fármacos e gestação

- Categoria de risco na gravidez: X
- Comentário: Contraindicada em mulheres grávidas ou que possam vir a engravidar. A diminuição da síntese de colesterol pode afetar o desenvolvimento fetal provocando anomalias. Se a gravidez for detectada, descontinuar o medicamento o mais rápido possível e considerar o risco potencial para o feto. Mulheres com potencial para engravidar devem usar

métodos efetivos de contracepção durante o tratamento e descontinuar o uso três meses antes de tentar engravidar.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Contraindicada durante a amamentação.

#### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Contraindicado em pacientes com doença hepática ativa. Não iniciar o uso ou descontinuar-lo em caso de diagnóstico ou suspeita de doença hepática grave ou elevação persistente das transaminases séricas de origem desconhecida. Usar com cautela em pacientes com histórico de doença hepática ou alcoolismo. Monitorar a função hepática antes do início e durante o tratamento.

#### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: Usar com cautela, uma vez que pacientes com insuficiência renal têm um maior risco de desenvolver miopatia e rabdomiólise. Na insuficiência renal grave, iniciar com dose de 5 mg/dia, por via oral. Interromper o tratamento se houver suspeita de miopatia.

#### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Usar com cautela, uma vez que

idosos com mais de 65 anos têm risco aumentado de desenvolver miopatias.

- Considerar risco benefício do uso em idosos com mais de 75 anos.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 200, de 25 de fevereiro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia para a prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saude-legis/sas/2013/prt0200\\_25\\_02\\_2013.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saude-legis/sas/2013/prt0200_25_02_2013.html). 2013.
- 3 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 4 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 5 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## **115. SULFADIAZINA DE PRATA**

#### **Apresentação<sup>1</sup>**

- Creme 10 mg/g (1%).

#### **Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde<sup>2,3,4,5</sup>**

- Prevenção e tratamento de infecções em feridas cirúrgicas, úlceras e queimaduras.

#### **Contraindicações<sup>6,7</sup>**

- Hipersensibilidade a sulfadiazina de prata ou a qualquer componente do produto.
- Neonatos e crianças com até 2 meses de idade.

#### **Precauções<sup>6,7</sup>**

- Usar com cuidado nos casos de:

- Deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase (G6PD): pode ocorrer hemólise;
- Uso em áreas extensas: quando aplicado em áreas extensas do corpo e/ou tecido lesionado, sulfadiazina pode ser absorvida sistemicamente e produzir reações adversas características das sulfonamidas;
- Discrasias sanguíneas (exemplo: agranulocitose, anemia aplástica, trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica) podem ocorrer;
- Reações a nível de sistema nervoso central podem ocorrer;
- Reações cutâneas, com risco de morte (exemplo: síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, dermatite esfoliativa) podem ocorrer;
- Proliferação fúngica, na escara ou abaixo da mesma, pode ocorrer; há baixa incidência de superinfecção fúngica;
- Reação gastrointestinal pode ocorrer;
- Hepatite ou necrose hepatocelular pode ocorrer;
- Nefrose tóxica pode ocorrer.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (Ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).
- Insuficiência hepática (ver Apêndice C).
- Insuficiência renal (ver Apêndice D).

### **Esquemas de administração** <sup>2, 3, 4, 5</sup>

#### **Crianças e adultos**

- Espalhar uma fina camada (1,5 mm) do creme por toda a extensão da lesão; aplicar 1 ou 2 vezes ao dia.

#### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes** <sup>6, 7</sup>

- Absorção: embora a prata não seja apreciavelmente absorvida, a sulfadiazina pode ser absorvida especialmente quando o medicamen-

to é administrado em grandes áreas e/ou por período prolongado.

- Pico de concentração: 3 a 11 dias de terapia contínua.
- Eliminado pelos rins, de forma inalterada na urina, em 60%.
- Meia-vida de eliminação: 10 horas. Exibe relação linear entre a taxa de eliminação constante e o clearance de creatinina endógeno. A meia-vida aumenta para 22 horas em pacientes anúricos. Não dializável; plasmaférese efetivamente reduz as concentrações séricas de prata.

#### **Efeitos adversos** <sup>7</sup>

- Descoloração da pele, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, prurido, fotossensibilidade, rash, sensação de queimação na pele, argiria, dificuldade de cicatrização de feridas, micose, necrose de pele, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.
- Agranulocitose, anemia aplástica, anemia hemolítica (com ou sem deficiência e glicose-6-fosfato desidrogenase), leucopenia (transitória, aparece usualmente entre 2 e 3 dias após início da terapia), trombocitopenia.
- Hepatite, necrose hepática.
- Reações de hipersensibilidade.
- Desordens eletrolíticas, hiperosmolaridade, depósito de prata em mucosa oral, enterocolite pseudomembranosa, megacólon tóxico.
- Cristalúria, nefrite intersticial.
- Convulsão febril.

#### **Interações medicamentosas** <sup>7</sup>

- *Interações de moderadas a graves:*
- Colagenase e papaína: a prata contida na sulfadiazina de prata potencialmente pode inativar enzimas proteolíticas, resultando em redução da eficácia desses agentes desbridantes. Evitar o uso de formulações contendo sulfadiazina

de prata durante o desbridamento químico com agentes proteolíticos enzimáticos.

### **Orientações aos pacientes** <sup>6,7</sup>

- Orientar aos pacientes a informar aos profissionais de saúde caso tenham reação alérgica a qualquer medicamento da classe de sulfonamidas.
- Orientar que este medicamento somente pode ser empregado para uso externo e para não aplicar ao redor dos olhos.
- Instruir paciente a informar seu médico ou médica se pretende engravidar, está gestante ou amamentando, antes de iniciar terapia com sulfadiazina de prata.
- Alertar para não utilizar este medicamento em crianças prematuras e crianças recém-nascidas até os 2 meses de idade.
- Orientar para lavar as mãos antes de usar o creme.
- Orientar para lavar as mãos após aplicação do creme, caso a lesão a ser tratada não seja nas mãos.
- Esclarecer que antes de aplicar o creme, a lesão deve ser limpa e a pele morta removida.
- Orientar utilizar luva estéril para aplicação.

### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: B
- Comentário: Não se sabe se o fármaco atravessa a placenta. Contraindicada em grávidas a termo, pois pode aumentar o risco de kernicterus, hemólise neonatal e metahemoglobinemia no terceiro trimestre.

### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Não se sabe se a sulfadiazina de prata administrada por via tópica é distribuída no leite materno. No entanto, as sulfonamidas podem alcançar concentração sérica terapêutica após aplicação em área extensa

e as Sulfonamidas são distribuídas no leite e podem causar kernicterus em neonatos prematuros e menores de 2 meses de idade. Devido ao risco de causar kernicterus no lactente, recomenda-se descontinuar o medicamento e usar terapia alternativa ou interromper a amamentação, após considerar a importância do medicamento para a lactante.

### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Usar com cautela se houver comprometimento hepático significativo. Pode ocorrer acúmulo em pacientes com insuficiência hepática. Se necessário, descontinuar a terapia.

### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: Usar com cautela se houver comprometimento renal significativo. Pode ocorrer acúmulo em pacientes com insuficiência renal. Se necessário, descontinuar a terapia.

### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Traumatologia-Ortopedia. Curativos – Orientações básicas. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno\\_enfermagem\\_ortopedia.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno_enfermagem_ortopedia.pdf). 2006.
- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual de Condutas para Úlceras Neu-



rotróficas e Traumáticas - Série J. Cadernos de Reabilitação em Hanseníase; n. 2. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_feridas\\_final.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_feridas_final.pdf). 2002.

4 Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Tratamento e controle de feridas tumorais e úlceras por pressão no câncer avançado. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/Feridas\\_Tumorais.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/Feridas_Tumorais.pdf). 2009.

5 Brasil. Ministério da Saúde. Cartilha para

tratamento de emergência das queimaduras. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cartilha\\_tratamento\\_emergencia\\_queimaduras.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cartilha_tratamento_emergencia_queimaduras.pdf). 2012.

6 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.

7 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 116. SULFAMETOXAZOL + TRIMETOPRIMA

### Apresentações<sup>1</sup>

- Comprimido 400 mg + 80 mg.
- Solução injetável 80 mg/mL + 16 mg/mL.
- Suspensão 40 mg/mL + 8 mg/mL.

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde<sup>2,3,4,5</sup>

- Infecção do trato urinário.
- Prostatite.
- Otite média aguda.
- Rinossinusite aguda.
- Donovanose.
- Paracoccidiodomicose.
- Peste (forma ganglionar).
- Coqueluche.
- Criptococose.
- Pneumocistose.
- Toxoplasmose.
- Neurotoxoplasmose.
- Diarreia em caso de isosporíase/cistoisporíase.

### Contraindicações<sup>6,7,8</sup>

- Porfiria aguda.
- Hipersensibilidade às sulfonamidas e/ou trimetoprima.

- Anemia megaloblástica por deficiência de folato.
- Histórico de trombocitopenia imune induzida por sulfonamida ou trimetoprima.
- Crianças com menos de 2 meses de idade (exceto como adjuvante com pirimetamina no tratamento da toxoplasmose congênita).

### Precauções<sup>6,7,8</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase;
  - Asma;
  - Predisposição a hiperpotassemia ou deficiência de folato;
  - Ocorrência de exantema, púrpura, diarreia associada a *Clostridium difficile*, icterícia, infecção na garganta, febre, artralgia;
  - Sensibilidade a sulfitos;
  - Crianças abaixo de 6 semanas de idade, exceto em caso de profilaxia da pneumonia por pneumocistose.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).
- Aleitamento materno (ver apêndice B).
- Insuficiência hepática (ver Apêndice C).

- Insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Uso em idosos (ver Apêndice E).

### **Esquemas de administração** <sup>2, 7, 8, 6, 3, 4, 5</sup>

#### **Crianças**

- *Infecção do trato urinário*: 40 mg/kg/dia (sulfametoxazol) + 8 mg/kg/dia (trimetoprima), por via oral, dividida a cada 12 horas, durante 10 dias.
- *Rinossinusite aguda*: 30 mg/kg/dia (sulfametoxazol) + 6 mg/kg/dia (trimetoprima), por via oral, dividida a cada 12 horas, durante 10 a 14 dias.
- *Febre tifoide*: 30 a 50 mg/kg/dia (sulfametoxazol) + 6 a 10 mg/kg/dia (trimetoprima), por via oral, dividida a cada 12 horas, durante 14 dias.
- *Paracoccidiodomicose*: 40 a 50 mg/kg (sulfametoxazol) + 8 a 10 mg/kg (trimetoprima), por via oral, a cada 12 horas, durante 12 meses, nas formas leves, e durante 18 a 24 meses, nas formas moderadas.
- *Coqueluche*: 6 semanas a 5 meses: 100 mg (sulfametoxazol) + 20 mg (trimetoprima), por via oral, de 12 em 12 horas, durante 7 dias.
- 6 meses a 5 anos: 200 mg (sulfametoxazol) + 40 mg (trimetoprima), por via oral, de 12 em 12 horas, durante 7 dias.
- 6 a 12 anos: 400 mg (sulfametoxazol) + 80 mg (trimetoprima), por via oral, de 12 em 12 horas, durante 7 dias.
- Maiores de 12 anos com mais de 40 kg: 800 mg (sulfametoxazol) + 160 mg (trimetoprima), por via oral, de 12 em 12 horas, durante 7 a 10 dias.
- *Profilaxia primária de pneumocistose e toxoplasmose, profilaxia secundária de pneumocistose e de infecções bacterianas graves recorrentes, alternativa de profilaxia primária de doença bacteriana invasiva e tratamento de manutenção para diarreia por isosporíase e cistisosporíases em crianças e adolescentes vivendo com HIV/Aids*: 750 mg/m<sup>2</sup> /dia ou 25 mg/kg/dia de sulfametoxazol + 150 mg/m<sup>2</sup> /dia ou 5 mg/kg/dia de trimetoprima, por via oral, dividida a cada 12 horas.
- *Tratamento da pneumocistose em crianças vivendo com HIV/Aids*: 100 mg/kg/dia (sulfametoxazol) + 20 mg/kg/dia (trimetoprima), por via intravenosa, dividido em 4 vezes ao dia, durante 3 semanas.
- *Tratamento da diarreia por isosporíase e cistisosporíases em crianças e adolescentes vivendo com HIV/Aids*: 50 mg/kg/dia (sulfametoxazol) + 10 mg/kg/dia (trimetoprima), por via oral, dividida a cada 12 horas, durante 3 a 4 semanas.
- *Profilaxia alternativa da peste para contatos de pacientes com peste pneumônica e para indivíduos suspeitos de terem tido contato com pulgas infectadas nos focos da doença*: 40 mg/kg/dia (sulfametoxazol) + 8 mg/kg/dia (trimetoprima), por via oral, dividida a cada 12 horas, durante 7 dias.
- *Tratamento alternativo da peste*: 40 mg/kg/dia (sulfametoxazol) + 8 mg/kg/dia (trimetoprima), por via oral, dividida a cada 12 horas, durante 10 dias.

#### **Adultos**

- *Infecção do trato urinário*: 800 mg (sulfametoxazol) + 160 mg (trimetoprima), por via oral, de 12 em 12 horas, durante 10 a 14 dias. Em cistite não complicada, durante 3 dias.
- *Prostatite*: 800 mg (sulfametoxazol) + 160 mg (trimetoprima), por via oral, de 12 em 12 horas, durante 4 a 12 semanas.
- *Otite média aguda*: 800 mg (sulfametoxazol) + 160 mg (trimetoprima), por via oral, de 12 em 12 horas, durante 10 dias.
- *Rinossinusites agudas*: 800 mg (sulfametoxazol) + 160 mg (trimetoprima), por via oral, de 12 em 12 horas, durante 10 a 14 dias.

- *Donovanose* : 800 mg (sulfametoxazol) + 160 mg (trimetoprima), por via oral, de 12 em 12 horas, durante no mínimo 3 semanas, ou até a cicatrização das lesões.
- *Febre tifoide*: 800 mg (sulfametoxazol) + 160 mg (trimetoprima), por via oral, de 12 em 12 horas, durante 14 dias.
- *Paracoccidiodomicose*: 800 mg (sulfametoxazol) + 160 mg (trimetoprima), por via oral, de 12 em 12 horas, durante 12 meses, nas formas leves, e durante 18 a 24 meses, nas formas moderadas.
- *Profilaxia alternativa da peste para contatos de pacientes com peste pneumônica e para indivíduos suspeitos de terem tido contato com pulgas infectadas nos focos da doença*: 800 mg (sulfametoxazol) + 160 mg (trimetoprima), por via oral, de 12 em 12 horas, durante 7 dias.
- *Tratamento alternativo da peste*: 800 mg (sulfametoxazol) + 160 mg (trimetoprima), por via oral, de 12 em 12 horas, durante 10 dias.
- *Coqueluche*: 800 mg (sulfametoxazol) + 160 mg (trimetoprima), por via oral, de 12 em 12 horas, durante 7 dias.
- *Profilaxia primária e secundária de pneumocistose para pessoas vivendo com HIV/Aids e profilaxia secundária de isosporíase*: 800 mg (sulfametoxazol) + 160 mg (trimetoprima), por via oral, 1 vez ao dia, 3 vezes por semana.
- *Tratamento da pneumocistose para pessoas vivendo com HIV/Aids, Pneumonia leve a moderada (PaO<sub>2</sub> ≥ 70 mmHg)*: 75 a 100 mg/kg/dia (sulfametoxazol) + 15 a 20 mg/kg/dia (trimetoprima), por via oral, divididas por 8 em 8 horas ou 6 em 6 horas, durante 3 semanas.
- *Pneumonia moderada a grave (PaO<sub>2</sub> < 70 mmHg)*: 75 a 100 mg/kg/dia (sulfametoxazol) + 15 a 20 mg/kg/dia (trimetoprima), por via intravenosa, divididas por 8 em 8 horas ou 6 em 6 horas, durante 3 semanas. A mudança

de via de administração de intravenosa para oral deve ser realizada quando ocorrer melhora clínica.

- *Profilaxia primária para toxoplasmose em pessoas vivendo com HIV/Aids*: 800 mg (sulfametoxazol) + 160 mg (trimetoprima), por via oral, 1 vez ao dia. Nota: para profilaxia secundária (prevenção da recorrência) por *Toxoplasma gondii*, aumentar frequência para 2 vezes ao dia.
- *Profilaxia secundária de paracoccidiodomicose em adultos vivendo com HIV/Aids*. 400 a 800 mg (sulfametoxazol) + 80 a 160 mg (trimetoprima), por via oral, de 12 em 12 horas.
- *Tratamento de neurotoxoplasmose em adultos vivendo com HIV/Aids*: 25 mg/kg (sulfametoxazol) + 5 mg/kg (trimetoprima), por via intravenosa ou oral, a cada 12 horas, durante 6 semanas.

#### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes<sup>8</sup>

- Biodisponibilidade oral: 90 a 100%.
- Pico de concentração: entre 1 e 4 horas.
- Ligação às proteínas plasmáticas: 70% para o sulfametoxazol e 44% para a trimetoprima.
- Volume aparente de distribuição: 360 mL/kg para o sulfametoxazol e 2 L/kg para a trimetoprima.
- Metabolizado pelo fígado. Sulfametoxazol é substrato e inibidor da CYP2C9. Trimetoprima é substrato da glicoproteína P, OCT1 e OCT2 e inibidora da CYP2C8 e OCT2.
- Eliminado pelos rins (30% para o sulfametoxazol e 67% para a trimetoprima na forma inalterada (via oral); 7% a 13% para o sulfametoxazol e 17% a 43% para a trimetoprima (intravenosa).
- Meia-vida de eliminação: 8 a 11 horas para o sulfametoxazol e 6 a 17 horas para a trimetoprima.

### Efeitos adversos <sup>8</sup>

- Náuseas, vômito, colite pseudomembranosa, pancreatite, estomatite, glossite, dor abdominal, anorexia e diarreia (1% a 2%).
- Exantema, urticária, fotossensibilidade, prurido, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.
- Porfíria intermitente aguda, hipoglicemia.
- Agranulocitose, anemia aplástica, anemia hemolítica, desordem no sistema hematopoiético, neutropenia e trombocitopenia, leucopenia.
- Necrose hepática fulminante.
- Reação de hipersensibilidade.
- Cefaleia, tontura, letargia, neurite periférica, ataxia, vertigem, convulsões, alucinações, apatia, psicose.
- Miopatia, ototoxicidade.
- Nefrotoxicidade, urolitíase.

### Interações medicamentosas <sup>8</sup>

- *Interações de moderadas a graves:*
- Antiarrítmicos da classe 1A: aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsade de pointes*, parada cardíaca). Uso concomitante não recomendado. Monitorar os níveis do antiarrítmico e ajustar a dose, se necessário.
- Antidepressivos tricíclicos: aumento do risco de cardiotoxicidade. Uso concomitante não recomendado.
- Gemifloxacino: aumento do risco de cardiotoxicidade. Aumento do intervalo QT. Associação não recomendada.
- Leucovorina: pode aumentar a taxa de falha no tratamento. Uso concomitante não recomendado.
- Metotrexato: aumento do risco da toxicidade do metotrexato (mielotoxicidade, pancitopenia e anemia megaloblástica). Evitar a associação. Caso seja necessária, monitorar parâme-

tros hematológicos severamente.

- Pirimetamina: aumento no risco de anemia megaloblástica e pancitopenia. Monitorar parâmetros hematológicos e associar ácido fólico.
- Varfarina: aumento da concentração plasmática de varfarina e do risco de sangramento. Em caso de associação monitorar o paciente (tempo de protrombina).
- Didanosina: aumento da concentração plasmática de didanosina e trimetoprima e diminuição da concentração plasmática de sulfametoxazol. Monitorar os efeitos adversos e a resposta terapêutica.
- Fenitoína: pode aumentar a concentração plasmática da fenitoína por redução do seu metabolismo e consequente aumento da sua toxicidade (ataxia, nistagmo, tremores). Monitorar o paciente para sinais de toxicidade e ajustar a dose de fenitoína, caso seja necessário.
- Digoxina: pode aumentar o risco de toxicidade da digoxina. Avaliar sinais de intoxicação digitalica (náuseas, vômitos e arritmias). Diminuir a dose de digoxina, se necessário.
- Amantadina: pode resultar em aumento da concentração plasmática de amantadina. Usar com precaução e monitorar o paciente.
- Rifabutina: pode aumentar a toxicidade do sulfametoxazol. Usar com precaução e monitorar sinais da intoxicação (exantema, leucopenia, trombocitopenia e alterações em transaminases hepáticas).
- Repaglinida: pode aumentar a concentração plasmática de repaglinida. Monitorar glicose sanguínea e ajustar a dose de repaglinida, se necessário.

### Orientações aos pacientes <sup>6, 8</sup>

- Perguntar ao paciente sobre o tratamento com outros medicamentos e a existência de outras doenças.

- Orientar para a importância de ingerir bastante líquido, para evitar cristalúria.
- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses.
- Alertar os pacientes a se protegerem da luz solar.
- Orientar que o paciente avise imediatamente se apresentar sintomas de necrose hepática fulminante (sonolência, confusão, icterícia, dor abdominal), necrose epidérmica tóxica (descamação ou bolhas na pele), síndrome de Stevens-Johnson (sintomas semelhantes a gripe, exantema, bolhas na pele ou mucosa), discrasia sanguínea, diarreia severa, respiração acelerada.
- Perguntar para as pacientes se planejam engravidar ou amamentar.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Comentário: Uso criterioso durante a amamentação. Distribuída no leite materno. Devido ao risco de causar kernicterus no lactente, recomenda-se descontinuar o medicamento e usar terapia alternativa ou interromper a amamentação, após considerar a importância do medicamento para a lactante. Se o uso for necessário, ter cautela e monitorar sinais de icterícia.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Uso criterioso durante a amamentação. Distribuída no leite materno. Devido ao risco de causar kernicterus no lactente, recomenda-se descontinuar o medicamento e usar terapia alternativa ou interromper a amamentação, após considerar a importância do medicamento para a lactante. Se o uso for necessário, ter cautela e monitorar sinais de icterícia.

#### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Usar com cautela em insuficiência hepática leve a moderada e evitar o uso em insuficiência hepática grave. Necrose hepática fulminante, incluindo casos fatais, foi relatada. Descontinuar o uso em caso de reação adversa.

#### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Risco aumentado de eventos adversos em idosos, incluindo reações cutâneas graves, supressão generalizada da medula óssea, trombocitopenia, hiperpotassemia ou deficiência de ácido fólico. Necessário ajuste de dose em idosos com diminuição da função renal.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/profissionais-de-saude/hiv/protocolos-clinicos-e-manuais.2015>.
- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/>. Ministério da Saúde; 2017.
- 4 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias : guia de bolso. 8th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 444 p.



- 5 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Acolhimento à demanda espontânea: queixas mais comuns na Atenção Básica. Ministério da Saúde, editor. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/acolhimento\\_demanda\\_espontanea\\_queixas\\_comuns.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/acolhimento_demanda_espontanea_queixas_comuns.pdf). 2012. p. 290.
- 6 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 7 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 8 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 117. SULFATO FERROSO

### Apresentações<sup>1</sup>

- Comprimido 40 mg.
- Solução oral 25 mg/mL.
- Xarope 5 mg/mL.

### Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde<sup>2,3,4</sup>

- Prevenção e tratamento de anemia associada à deficiência de ferro.

### Contraindicações<sup>2,3,5</sup>

- Hipersensibilidade ao ferro ou componentes da formulação.
- Hemossiderose.
- Hemocromatose.
- Hemoglobinopatias.
- Anemia hemolítica.
- Qualquer forma de anemia não associada à deficiência de ferro.
- Pacientes que receberam repetidas transfusões sanguíneas.
- Ferroterapia parenteral.

### Precauções<sup>2,3,5</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Úlcera péptica e doenças inflamatórias do trato gastrointestinal;
  - Transfusões sanguíneas consecutivas;
  - Alcoolismo, insuficiência hepática ou renal.

- Monitorar periodicamente concentrações plasmáticas de ferro e ferritina.
- Uso em idosos (ver Apêndice E).

### Esquemas de administração<sup>2,3,5</sup>

#### Crianças

- *Tratamento de anemia associada à deficiência de ferro:* Recém-nascidos prematuros: 2 a 4 mg/kg de ferro elementar, por via oral, a cada 24 horas ou dividido a cada 12 horas, até o máximo de 15 mg por dia.
  - Lactentes e crianças: 3 a 6 mg/kg de ferro elementar, por via oral, a cada 24 horas ou divididos a cada 8 ou 12 horas, até o máximo de 200 mg por dia.
- *Prevenção de anemia associada à deficiência de ferro:* Com menos de 5 anos: 2 mg/kg de ferro elementar, por via oral, a cada 24 horas, até o máximo de 30 mg por dia.
  - Com mais de 5 anos: 30 mg de ferro elementar, por via oral, a cada 24 horas.

#### Adultos

- *Tratamento de anemia associada à deficiência de ferro:* 50 a 100 mg de ferro elementar, por via oral, a cada 12 horas. Em idosos, 15 mg de ferro elementar, por via oral, a cada 24 horas. Em gestantes, 60 a 200 mg de ferro elementar por via oral, por dia, associado a ácido fólico 400 microgramas, por via oral, por dia.

*Prevenção de anemia associada à deficiência de ferro:* 60 mg de ferro elementar, por via oral, a cada 24 horas.

### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes** <sup>2, 3, 5</sup>

- Absorção oral na deficiência de ferro pode chegar a 95%. Alimentos à base de carne e vitamina C aumentam a absorção, já a ingestão concomitante de chás, café, leite, cacau, proteínas da soja e albumina podem diminuí-la.
- Pico de concentração plasmática: 2 horas.
- Resposta hematológica aparece em 1 semana.
- Meia-vida de eliminação: 6 horas.
- Excreção renal insignificante.

### **Efeitos adversos** <sup>2, 3, 5</sup>

- Sais de ferro podem agravar os efeitos adversos às epoetinas.
- Obstipação ou diarreia, fezes escuras, irritação gastrointestinal e pirose, náusea (frequente) e dor epigástrica dose-dependente.
- Hemossiderose em terapia prolongada ou administração excessiva.
- Soluções orais podem causar manchas nos dentes.

### **Interações medicamentosas** <sup>3</sup>

- *Interações de moderadas a graves:*
- Carbidopa ou levodopa tem a efetividade diminuída pelo sulfato ferroso, podendo aumentar a ocorrência de sintomas da doença de Parkinson. Monitorar paciente e, se houver piora nos sintomas, ajustar dose ou evitar o uso de produtos contendo sais de ferro.
- Doxiciclina, minociclina, tetraciclina têm a efetividade diminuída quando administradas concomitante ao sulfato ferroso. Estabelecer intervalo de pelo menos 3 horas antes ou 2 horas após a administração dos outros medicamentos em relação aos sais de ferro.

- Levofloxacino, micofenolato de mofetila, norfloxacino, ofloxacino e penicilamina têm a atividade diminuída pelo sulfato ferroso. Estabelecer intervalo de pelo menos 2 horas antes ou 2 horas após a administração dos outros medicamentos em relação aos sais de ferro.
- Levotiroxina tem a efetividade diminuída pelo sulfato ferroso resultando em hipotireoidismo. Estabelecer intervalo de pelo menos 4 horas entre a administração de sais de ferro e levotiroxina e monitorar função tireoideana.
- Metildopa tem a efetividade diminuída pelo sulfato ferroso. Não é recomendado o uso concomitante a sais de ferro.
- Moxifloxacino pode ter a efetividade diminuída pelo sulfato ferroso. Administrar 4 antes ou 8 horas após os sais de ferro.
- Omeprazol reduz a biodisponibilidade do ferro. Monitorar o paciente para eficácia do sulfato ferroso. Considerar administração parenteral dos sais de ferro se for inevitável o uso concomitante.
- Zinco pode ter absorção oral diminuída pelo sulfato ferroso ou pode diminuir a absorção de ferro. Dar intervalo de pelo menos 2 horas entre a administração de ferro e a de zinco.

### **Orientações aos pacientes** <sup>2, 3, 5</sup>

- Orientar a adoção de dieta com carne e vitamina C.
- Aconselhar para que se evite a administração concomitante de ácido fólico (grãos não refinados e soja), polifenóis (chá, café, cacau, vinho tinto), cálcio, fósforo e certas proteínas (de soja, albumina de ovo e caseína).
- Reforçar a necessidade de notificar sinais e sintomas de efeitos adversos graves.
- Orientar que a ingestão de sulfato ferroso seja feita preferencialmente com estômago vazio acompanhada de bastante água ou suco de frutas. E que no caso de ocor-

rer desconforto gastrointestinal ingerir logo após as refeições.

- Informar que as preparações líquidas contendo sais de ferro devem ser bem diluídas em água e, se possível, tomadas através de um canudinho para prevenir manchas nos dentes.
- Alertar que a possível ocorrência de escurecimento das fezes pode ser normal do uso do medicamento, mas que deve ser notificada.

### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Usar com cautela em pacientes com insuficiência hepática.

### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: Usar com cautela em pacientes com insuficiência renal.

### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Pacientes idosos podem requerer doses menores que as convencionais. Doses de 15 mg/dia de ferro elementar têm apresentado eficácia semelhante e menos eventos adversos gastrointestinais quando compara-

das com doses mais altas. Avaliar se a anemia foi corrigida com a dose menor.

### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2017. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 UpToDate. Lexicomp I. Ferrous sulfate: Drug information. Disponível em: <http://uptodate.com>. 2016.
- 3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 1.247, de 10 de novembro de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia por Deficiência de Ferro. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>. 2014.
- 5 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.

## **118. SULFATO DE ZINCO**

### **Apresentações<sup>1</sup>**

- Comprimido mastigável 10 mg.
- Solução injetável 200 microgramas/mL
- Xarope 4 mg/mL

### **Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde<sup>2,3,4,5</sup>**

- Prevenção e tratamento por deficiência de zinco.
- Adjunto para terapia de reidratação oral em doenças diarreicas agudas e persistentes.

- Doença de Wilson.

### **Contraindicações<sup>6</sup>**

- Hipersensibilidade ao sulfato de zinco ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

### **Precauções<sup>5,7,6</sup>**

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Uso prolongado em doses elevadas pode levar à deficiência de cobre, associada a anemia sideroblástica e neutropenia.

- Não deve ser injetado por via periférica sem diluição devido risco de flebite.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).
- Usar com cautela na insuficiência renal (ver Apêndice D).

### Esquemas de administração <sup>8, 6, 3, 4, 5, 2, 9</sup>

#### Crianças

- Prevenção e tratamento por deficiência de zinco: 0,5 a 1 mg de zinco elementar/kg, por via oral, de uma a três vezes ao dia.
- Prematuros de até 3 kg: 300 a 400 microgramas de zinco elementar/kg, por via intravenosa, uma vez ao dia.
- Lactentes e crianças menores de 5 anos: 100 a 150 microgramas de zinco elementar/kg, por via intravenosa, uma vez ao dia.
- Crianças maiores de 5 anos: 50 a 100 microgramas de zinco elementar/kg, por via intravenosa, uma vez ao dia. Dose máxima diária: 4 mg zinco/dia.
- *Adjunto para terapia de reidratação oral em doenças diarreicas agudas e persistentes:*
- Crianças abaixo de 6 meses: 10 mg de zinco elementar, por via oral, uma vez ao dia, pelo período de 10 a 14 dias.
- Crianças acima de 6 meses: 20 mg de zinco elementar, por via oral, uma vez ao dia, pelo período de 10 a 14 dias.
- *Doença de Wilson:* Crianças acima de 10 anos e pesando até 50 kg: 75 mg de zinco elementar por dia, por via oral, dividido em 3 administrações.

#### Adultos

- *Prevenção e tratamento por deficiência de zinco:* 25 a 50 mg de zinco elementar, por via oral, uma vez ao dia.  
Alternativamente, 2,5 a 4,0 mg de zinco elementar, por via intravenosa, uma vez ao dia.

Dose adicional de 2 mg de zinco elementar/dia é sugerida em estados catabólicos agudos.

- *Doença de Wilson:* 50 mg a 300 mg de zinco elementar por dia, por via oral, dividido em 3 administrações. 220 a 1.320 mg/dia de sulfato de zinco, dividido em três administrações diárias.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>4</sup>

- Absorção: alimentos e bebidas podem reduzir a absorção de zinco.
- Biodisponibilidade: 20% a 30%, por via oral.
- Excreção: 2% (renal) e 67% (fezes).

### Efeitos adversos <sup>4</sup>

- Deficiência de cobre.
- Infarto do miocárdio, arritmia, hipotensão.
- Erosão gástrica, hiperamilasemia, desconforto epigástrico, diarreia, náuseas e vômitos.
- Anemia sideroblástica, anemia microcítica, neutropenia.
- Lúpus eritematoso sistêmico, diminuição da superóxido dismutase cobre-zinco.
- Oligúria.
- Icterícia.
- Edema pulmonar.
- Câncer de próstata.

Nota: os efeitos adversos ocorrem geralmente devido ao uso de doses elevadas do sulfato de zinco.

### Interações medicamentosas <sup>4</sup>

- *Interações de moderadas a graves:*
- Ferro: pode diminuir a absorção de ferro e/ou zinco. Separar a administração de ferro e zinco por, pelo menos, duas horas.
- Dolutegravir: pode diminuir os níveis plasmáticos de dolutegravir. Administrar dolutegravir 2 horas antes ou 6 horas após o sulfato de zinco.

- Moxifloxacino, ofloxacino: pode diminuir a eficácia desses medicamentos. Administrar sulfato de zinco 2 horas antes ou depois desses medicamentos.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: Não se sabe se o sulfato de zinco atravessa a placenta. Avaliar o risco benefício e usar durante a gravidez apenas se claramente necessário.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Não se sabe se o sulfato de zinco é distribuído no leite materno. A amamentação não é recomendada durante o uso, pois pode ocorrer deficiência de cobre induzida por zinco em lactentes.

#### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: Acúmulo de zinco pode ocorrer na insuficiência renal.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2017. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de

Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria conjunta no 09, de 27 março de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Wilson. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>. 2018.

- 3 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 5 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 6 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico da Anvisa. Informação do produto. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp). 2017.
- 7 Klasco R. K. (Ed). Martindale. The Extra-Pharmacopoeia. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://www.portaldapesquisa.com.br/>. 2016.
- 8 World Health Organization. Clinical management of acute diarrhoea: WHO/UNICEF Joint statement. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/68627>. 2004.
- 9 Brasil. Ministério da Saúde. Manejo do Paciente com Diarréia. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/cartazes/manejo\\_paciente\\_diarreia\\_cartaz.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/cartazes/manejo_paciente_diarreia_cartaz.pdf).

## **119. TIAMINA, CLORIDRATO**

#### **Apresentação <sup>1</sup>**

- Comprimido 300 mg.

#### **Indicações por diretrizes do Ministério da Saúde <sup>2</sup>**

- Prevenção e tratamento de deficiência da tiamina.



### **Contraindicações** <sup>3,4</sup>

- Hipersensibilidade à tiamina ou outro componente da formulação.

### **Precauções** <sup>3,4</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:
  - Insuficiência renal, principalmente em recém-nascidos prematuros.
  - Alcoolismo.
  - Queimaduras.
  - Febre crônica.
  - Gastrectomia.
  - Hemodiálise crônica.
  - Doença hepática biliar.
  - Hipertireoidismo.
  - Infecção prolongada.
  - Doença intestinal.
  - Trabalho manual pesado durante longos períodos.
  - Diminuição da ingestão oral ou da absorção intestinal.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): ver Apêndice A.
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).

### **Esquemas de administração** <sup>2</sup>

#### **Crianças e adultos**

- Mais de 40 kg: 300 mg, por via oral, uma vez ao dia.
- Crianças com menos de 40 kg: dissolver um comprimido de 300 mg em 10 mL de água e administrar apenas 1 mL à criança (dose correspondente a 25 mg/mL).
- Realizar o tratamento por pelo menos 6 semanas, ou, a critério médico, de acordo com a resposta clínica.

### **Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes** <sup>3</sup>

- Absorção oral: biodisponibilidade de 5,3%. As necessidades podem estar aumentadas em al-

coolismo, hemodiálise crônica e em casos envolvendo redução da absorção intestinal.

- Metabólito ativo: pirofosfato de tiamina.
- Eliminado pelos rins (526,5 microgramas por dia).

### **Efeitos adversos** <sup>3</sup>

- Dermatite de contato, púrpura pigmentar crônica.

### **Interações medicamentosas** <sup>3</sup>

- *Interações de moderadas a graves:*
  - Fluoruracila: pode ocorrer redução da exposição à tiamina. Administrar 100 mg por dia de tiamina durante o tratamento conjunto com fluoruracila.

### **Orientações aos pacientes** <sup>3,4</sup>

- Informar que a tiamina pode ser encontrada em vegetais frescos, carnes e grãos.
- Orientar que a ingestão de cloridrato de tiamina junto com as refeições proporciona melhor absorção do fármaco.

### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: Informação indisponível
- Comentário: Não se sabe se o fármaco atravessa a placenta. Risco fetal mínimo. Vitaminas são consideradas seguras durante a gravidez.

### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Compatível com amamentação. Excretada no leite materno, mas com risco mínimo ao lactente. Em caso de deficiência grave de tiamina, evitar o aleitamento materno.

### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: Necessidade pode estar aumentada em hemodiálise crônica.

### Apêndice E - Fármacos e idosos

- Comentário: A ingestão diária recomendada de tiamina para homens acima de 51 anos é de 1,2 mg e para mulheres acima de 51 anos é de 1 mg.

### Referências

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria Especial de Saúde Indígena. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Consulta para Vigilância Epidemiológica, Assistência e Atenção Nutricional dos Casos de Beribéri. Disponível em: [http://189.28.128.100/dab/docs/portal-dab/publicacoes/guia\\_consulta\\_beriberi.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/portal-dab/publicacoes/guia_consulta_beriberi.pdf). 2014.
- 3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

## 120. TIMOLOL, MALEATO

### Apresentações<sup>1</sup>

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

### Indicação por diretriz do Ministério da Saúde<sup>2,3,4,5,6</sup>

- Glaucoma.

### Outras indicações<sup>4,3</sup>

- Hipertensão ocular

### Contraindicações<sup>2,4,5,6</sup>

- Hipersensibilidade ao maleato de timolol ou a qualquer componente da formulação.
- Asma brônquica e broncoespasmo.
- DPOC grave.
- Bradicardia sinusal.
- Bloqueio atrioventricular de segundo e terceiro graus.
- Choque cardiogênico.
- Propensão à insuficiência cardíaca.

### Precauções<sup>2,3,4</sup>

- Usar com cuidado nos casos de:

- Hipersensibilidade imediata, anafilaxia grave;
- Anestesia geral;
- Acidente vascular cerebral;
- Descolamento coróide;
- DPOC moderada;
- Associação com betabloqueadores e bloqueadores de canais de cálcio;
- Diabetes mellitus, hipoglicemia espontânea;
- Glaucoma de ângulo estreito;
- Hipertireoidismo, tireotoxicose;
- Miastenia gravis.
- Evitar retirada abrupta.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).
- Insuficiência hepática (ver Apêndice C).
- Insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Cuidados com idosos (ver Apêndice E).

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes<sup>2,3,4,5</sup>

- Resposta inicial no glaucoma ocorre em 15 a 20 minutos, permanecendo por 24 horas.
- Absorção intraocular mínima.
- Ligação às proteínas plasmáticas: menor que 10%.

- Metabolismo: hepático (80%).
- Excreção: renal (20%).
- Meia-vida de eliminação: 2 a 4 horas.

#### **Efeitos adversos** <sup>6, 4, 5</sup>

- Bloqueio atrioventricular, insuficiência cardíaca, bradicardia, frio nas extremidades.
- Alopecia.
- Reações hipoglicêmicas, hiperpotassemia, redução de HDL-colesterol, elevação de colesterol total.
- Reações de hipersensibilidade.
- Fraqueza muscular.
- Cefaleia (1% a 5%).
- Descolamento de retina, descolamento coroide, uveíte, ceratite, ptose, edema e hemorragia macular subretinianas, catarata de início rápido, eritema da conjuntiva, dermatite de contato, blefarite (1% a 5%), visão borrada (15% a 33%), sensação de queimação (12,5% a 20%), conjuntivite (1% a 5%), diplopia, olhos secos, sensação de corpo estranho (1% a 5%), inchaço bulbar (1% a 5%), hiperemia (1% a 5%).
- Depressão (9,2%).
- Impotência, redução da libido.
- Broncoespasmo, dispneia, disfunção respiratória.

#### **Orientações aos pacientes** <sup>4, 3</sup>

- Instruir o paciente sobre a técnica correta de instilação da solução oftálmica.
- Advertir para respeitar o intervalo mínimo de 10 minutos antes de instilar outro medicamento nos olhos, e 15 minutos antes de colocar lentes de contato.
- Orientar a procurar o serviço de saúde imediatamente no caso de intercorrência na condição ocular (por ex., trauma, infecção).
- Alertar a evitar conduzir máquinas ou veículos e realizar outras atividades que exigem

vigilância mental até que os efeitos do medicamento sejam observados.

- Informações adicionais para o processo de orientação do paciente estão disponíveis na versão do FTN para o usuário.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: C
- Comentário: Não se sabe se o fármaco atravessa a placenta. Estudos em animais revelaram efeitos adversos sobre o feto (teratogênico ou embriocida ou outro), mas não existem estudos controlados em mulheres. Usar na gravidez somente se os benefícios potenciais para a mãe justificarem os riscos para o feto.

#### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Usar com cautela em pacientes com insuficiência hepática. Pode ser necessário ajustar a dose.

#### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: Usar com cautela em pacientes com insuficiência renal. Pode ser necessário redução da dose, se houver hipotensão acentuada.

#### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Avaliar periodicamente a função renal e ajustar a dose, uma vez que os pacientes idosos têm maior risco de diminuição da função renal.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_)

- nacional\_medicamentos\_rename\_2017.pdf. 2017. p. 210.
- 2 World Health Organization. 19th WHO Model List of Essential Medicines [Internet]. <http://Www.Who.Int/Medicines/Publications/Essentialmedicines/En.2015>. Available from: [http://www.who.int/medicines/organization/par/edl/expcom13/eml13\\_en.pdf](http://www.who.int/medicines/organization/par/edl/expcom13/eml13_en.pdf)
- 3 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em:<http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 5 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 6 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria SAS/SCTIE/MS no 11, de 02 de abril de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Glaucoma. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>. 2018.

## 121. VARFARINA SÓDICA

### Apresentações <sup>1</sup>

- Comprimidos 1 mg e 5 mg.

### Indicações <sup>2, 3</sup>

- Tratamento e prevenção de desordem tromboembólica na fibrilação atrial e doença reumática cardíaca.
- Prevenção de trombose após infarto do miocárdio e após inserção de prótese de válvula cardíaca.
- Prevenção de recorrência de infarto do miocárdio e tromboembolismo venoso.
- Tratamento e prevenção de embolia pulmonar.
- Ataque isquêmico transitório.

### Contraindicações <sup>2, 4, 3</sup>

- Acidente vascular cerebral hemorrágico.
- Aneurismas (cerebral e dissecação da aorta).
- Anestesia (bloqueio regional maior ou lombar).
- Cirurgias recentes no sistema nervoso central, oftálmicas, ou trauma com grande superfície aberta.
- Eclâmpsia, pré-eclâmpsia e ameaça de aborto.

- Hipertensão maligna.
- Pericardite e derrame pericárdico.
- Punção espinhal ou outros procedimentos com potencial para sangramento incontrolável.
- Sangramento importante.
- Tendências hemorrágicas.
- Úlcera ativa ou sangramento do trato gastrointestinal, respiratório ou geniturinário.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver Apêndice A).
- Evitar uso 48 horas pós-parto.

### Precauções <sup>2, 4, 3</sup>

- Usar com cuidados nos casos de:
  - Durante e após procedimento cirúrgico.
  - Vasculite;
  - Hipertensão;
  - Edocardite bacteriana;
  - Diabetes mellitus;
  - Histórico de sangramento gastrointestinal;
  - Variação genética na CYP2C9 e VKORC1;
  - Trombocitopenia induzida por heparina;
  - História de RNI altamente variável;
  - Policitemia vera;

- Necrose ou gangrena tecidual (descontinuar o uso);
- Terapia de longa duração com varfarina;
- Doenças cerebrovasculares;
- Trauma;
- Cateter de demora;
- Deficiência de proteína C ou S, hereditária ou adquirida;
- Fatores que podem acarretar possível aumento de resposta anticoagulante: escorbuto, mal nutrição ou caquexia, anemia, baixo peso corpóreo, obstrução biliar, idade ( $\geq 65$  anos), febre, hipertireoidismo, infecção, carcinoma, doença do colágeno, diarreia, debilidade, distúrbios menstruais, radioterapia, hipoprotrombinemia.
- Fatores que podem acarretar possível diminuição de resposta anticoagulante: aumento da ingesta ou absorção de vitamina K, edema, hiperlipidemia, hipotireoidismo e carcinoma visceral.
- Pós-parto (retardar início da varfarina até que o risco de hemorragia seja baixo – geralmente 5-7 dias após parto).
- Aleitamento materno (ver Apêndice B).
- Hepatopatia (ver Apêndice C).
- Nefropatia (ver Apêndice D).
- Idosos (ver apêndice E).

### Esquemas de administração <sup>3,4</sup>

#### Adultos

- Iniciar terapia com 2 a 5 mg/dia e ajustar dose conforme resultados de RNI. A dose de manutenção usual varia entre 2 a 10 mg/dia.
- Individualizar a terapia de acordo com a resposta do RNI de cada paciente à varfarina e ajustar a dose com base no RNI no estado a ser tratado. Um RNI superior a 4 não oferece benefícios terapêuticos adicionais na maioria dos pacientes, mas está associado ao aumento do risco de hemorragia.

### Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes <sup>3,4</sup>

- Absorção oral completa.
- Pico de concentração: 4 horas.
- Duração da ação: 2 a 5 dias após administração de dose única.
- Ligação às proteínas plasmáticas: aproximadamente 99%.
- Extensivamente metabolizado no fígado através da CYP2C9 (principal isoenzima), CYP2C19, CYP2C8, CYP2C18, CYP1A2 e CYP3A4.
- Eliminado pelos rins (92%) e bile em menor grau.
- Meia-vida de eliminação de 1 semana.
- Efeitos adversos <sup>2,4,3</sup>
- Alopecia.
- Êmbolos de colesterol, necrose tecidual (menos de 0,1%, risco aumentado em pacientes com deficiência em proteína C ou S)
- Calcifilaxia.
- Hemorragia (mais que 2%), hemorragia intracraniana, hemorragia intraocular
- Reação de hipersensibilidade.
- Diarreia, náusea, vômito, disfunção hepática, icterícia, pancreatite, púrpura, pirexia,
- Síndrome dos dedos azuis.

### Interações medicamentosas <sup>3</sup>

- *Associações contraindicadas*
- Tamoxifeno: pode resultar em risco aumentado de sangramento.
- *Interações moderadas a graves:*
- Ácido nalidíxico, ácido valproico, alho, amiodarona, amoxicilina, azitromicina, bivalirudina, carboplatina, cefadroxila, cefalexina, cefalotina, cefepime, cefotaxima, ceftazidima, cetoconazol, cetoprofeno, ciclofosfamida, citalopram, claritromicina, celecoxibe, ciprofloxacino, dapsona, doxorubicina, escitalopram, fluconazol, fluoxetina, imatinibe, itraconazol,



isoniazida, levofloxacino, leflunomida, metotrexato, metronidazol, miconazol, naproxeno, norfloxacino, óleo de peixe, ofloxacino, oseltamivir, oxandrolona, mirtazapina, paroxetina, penicilina V, piperacilina, posaconazol, rivaroxabana, sertralina, sulfametoxazol, testosterona, venlafaxina, vacina contra o vírus influenza, vincristina, vitamina A, voriconazol: o uso concomitante destes medicamentos pode resultar em risco aumentado de sangramento. Monitorar RNI periodicamente e realizar ajuste de dose de varfarina quando necessário. Também considerar substituição do fármaco em uso concomitante por outro de similar eficácia e que não interaja com varfarina.

- Erva-de-São-João, fenobarbital, mercaptopurina, rifampicina: o uso concomitante pode resultar em diminuição da efetividade anti-coagulante. Monitorar RNI e tempo de protrombina periodicamente e realizar ajuste de dose de varfarina quando necessário. Também considerar substituição do fármaco em uso concomitante por outro de similar eficácia e que não interaja com varfarina.
- Sinvastatina: o uso concomitante pode resultar no aumento do risco de sangramento e risco aumentado de rabdomiólise. Monitorização frequente do RNI/TP e também monitorar sinais e sintomas de miopatia ou rabdomiólise dor muscular, fraqueza, níveis de creatina quinase e descontinuar se estes níveis estiverem elevados ou se miopatia ou rabdomiólise; ajustes de dose de varfarina podem ser necessários para alcance da anticoagulação desejada.
- Acarbose, alopurinol, amitriptilina, amprenavir, cefazolina, ceftriaxona, cimetidina, cisaprida, cisplatina, condroitina, danazol, dissulfiram, duloxetina, esomeprazol, estanozolol, fenilbutazona, fluvastatina, gencitabina,

gliburida, glucosamina, heparina, hidrato de cloral, hormônios tireoidianos, ifosfamida, ivermectina, lactulose, lansoprazol, levamisol, melatonina, niacina, nimesulida, omeprazol, orlistat, pantoprazol, paracetamol, pentoxifilina, propafenona, quetiapina, quitosana, ranitidina, rosuvastatina, salicilatos, saquinavir, sorafenibe, tibolona, tigeciclina, tramadol, trastuzumabe, vancomicina, vitamina E: o uso concomitante pode resultar em aumento do risco de sangramento. Monitorar RNI e tempo de protrombina periodicamente e realizar ajuste de dose de varfarina quando necessário, em especial nos casos de introdução, suspensão ou alteração das doses dos medicamentos acima citados.

- Agentes antitireoidianos, azatioprina, bosentana, carbamazepina, colestiramina, meloxicam, mesna, primidona, rifabutina, sucralfato: o uso concomitante pode levar a redução da efetividade de varfarina. Monitorar RNI e tempo de protrombina periodicamente e realizar ajuste de dose de varfarina quando necessário, em especial nos casos de introdução, suspensão ou alteração das doses dos medicamentos acima citados.
- Ciclosporina: o uso concomitante pode resultar em diminuição da efetividade do anti-coagulante e da ciclosporina. Monitorar RNI e tempo de protrombina no início e suspensão de terapia com ciclosporina, e reavaliar periodicamente durante a terapia concomitante. Ajustes de dose de varfarina podem ser necessários para se manter a anticoagulação desejada.
- Clortalidona: o uso concomitante pode resultar em redução do efeito hipoprotrombinêmico da varfarina.
- Dexametasona: RNI deve ser monitorizado de perto se houver uso concomitante com varfarina, especialmente durante início ou suspen-

são da terapia. Elevação e decréscimo de RNI têm sido relatados com uso concomitante de varfarina e esteroides adrenocorticais. Redução em 50% da dose da varfarina durante 4 dias da terapia com altas doses de dexametasona foi geralmente suficiente para manter RNI alvo em um estudo prospectivo.

- Contraceptivos combinados, lopinavir, metilprednisolona, nevirapina, nelfinavir, prednisona, ritonavir, terbinafina: o uso concomitante pode resultar em aumento do risco de sangramento ou diminuição do efeito da varfarina. Monitorização de RNI e tempo de protrombina para ajustes de dose quando necessário.
- Sulfasalazina: o uso concomitante com varfarina pode potencializar o efeito anticoagulante ou causar resistência à varfarina induzida por sulfasalazina. Monitorização de RNI e tempo de protrombina para ajustes de dose quando necessário.
- Etanol: a ingestão aguda de etanol diminui o metabolismo de anticoagulantes orais e aumenta o RNI/TP. O uso crônico diário de etanol costuma aumentar o metabolismo de anticoagulantes orais e diminuir o RNI/TP. Evitar consumo de etanol.
- Alimentos: os efeitos anticoagulantes da varfarina podem ser diminuídos se houver consumo de alimentos ricos em vitamina K (vegetais de folhas verdes), abacate e soja. gengibre e vitamina E -podem aumentar o efeito de varfarina. suco de cranberry pode aumentar o efeito de varfarina. Evitar mudanças bruscas na dieta, com grande ingestão de alimentos que podem reduzir a eficácia da varfarina; manter a dieta constante é essencial.

#### **Orientações aos pacientes** <sup>2, 4, 3</sup>

- Oriente o paciente a reportar sintomas de hemorragia imediatamente.

- Aconselhar o paciente a reportar doenças sérias incluindo diarreia, infecção ou febre.
- Orientar o paciente a manter na carteira ou bolsa um cartão informando que faz uso de Varfarina.
- Orientar o paciente a utilizar a varfarina sempre nos mesmos horários, com estômago vazio ou cheio.
- Instruir o paciente a evitar atividades ou situações em que cortes, equimoses ou lesões possam ocorrer. Pacientes devem escovar os dentes com escovas de cerdas macias.
- Alertar para que se evite o consumo de álcool durante o uso de varfarina.
- Avisar o paciente que existem inúmeras interações medicamentosas importantes com a varfarina.
- Orientar que o mesmo consulte médico(a) ou farmacêutico(a) antes de iniciar qualquer novo medicamento ou chá. Evitar o uso de salicilatos e analgésicos tópicos.
- Orientar sobre o consumo de alimentos que contenha vitamina K (aspargos, brócolis, repolho, espinafre, couve-de-bruxelas, quiabo): não fazer mudanças bruscas na dieta; continuar o consumo desses alimentos similar ao que mantinha antes de iniciar a varfarina.
- Instrua o paciente a tomar uma dose esquecida assim que possível no mesmo dia. Se um dia se passar, ignorar a dose perdida e voltar à programação normal.

#### **Aspectos farmacêuticos** <sup>4</sup>

- Manter à temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), protegido da luz e umidade.

#### **Apêndice A - Fármacos e gestação**

- Categoria de risco na gravidez: X
- Comentário: Contraindicado em mulheres grávidas, exceto naquelas com válvulas car-

díacas mecânicas que apresentam alto risco de tromboembolismo. Atravessa a placenta e apresenta risco de causar malformações congênitas, hemorragia placentar, fetal ou neonatal e morte intrauterina. Mulheres com potencial para engravidar devem realizar teste de gravidez antes de iniciar o tratamento e devem usar métodos efetivos de contracepção durante o tratamento e por pelo menos 1 mês após receber a última dose. Se uso for necessário, recomenda-se evitar a administração da sexta à décima segunda semana de gestação e perto do parto. Neonatos de mães em uso de varfarina no momento do parto necessitam de prevenção imediata com fitomenadiona (vitamina K) intramuscular.

#### **Apêndice B - Fármacos e amamentação**

- Comentário: Compatível com amamentação, risco mínimo para o lactente. Usar com cautela e monitorar risco de sangramento com testes de coagulação e avaliação do nível de vitamina K em neonatos, antes de iniciar a amamentação.

#### **Apêndice C - Fármacos e insuficiência hepática**

- Comentário: Risco aumentado de sangramento, por intensificação da resposta anticoagulante devido à diminuição da síntese de fatores de coagulação e diminuição do metabolismo da varfarina. Avaliar o risco benefício da terapia anticoagulante em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave, especialmente se o tempo de protrombina já estiver prolongado.

#### **Apêndice D - Fármacos e insuficiência renal**

- Comentário: Risco aumentado de sangramento, por intensificação da resposta anticoagulante em pacientes com insuficiência renal moderada a grave. Lesões renais agudas podem ocorrer, particularmente em pacientes com integridade glomerular alterada, história de doença renal, anticoagulação excessiva ou hematuria, recomenda-se monitorar.

#### **Apêndice E - Fármacos e idosos**

- Comentário: Evitar o uso ou ter cautela em idosos. Risco aumentado de sangramento, por intensificação da resposta anticoagulante. Requer menores doses para produzir o mesmo efeito anticoagulante que adultos jovens. Em pacientes com 75 anos ou mais com fibrilação atrial que apresentam alto risco de tromboembolismo, há risco aumentado de hemorragia. Monitorar rigorosamente o RNI em idosos.

#### **Referências**

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). 2017. p. 210.
- 2 BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. 2017.
- 3 Klasco R. K. (Ed). Drugdex System. Thomson Micromedex. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.
- 4 EBSCO Health. Dynamed. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. 2017.

Ufjf | CAMPUS GV



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



PÁTRIA AMADA  
**BRASIL**  
GOVERNO FEDERAL