

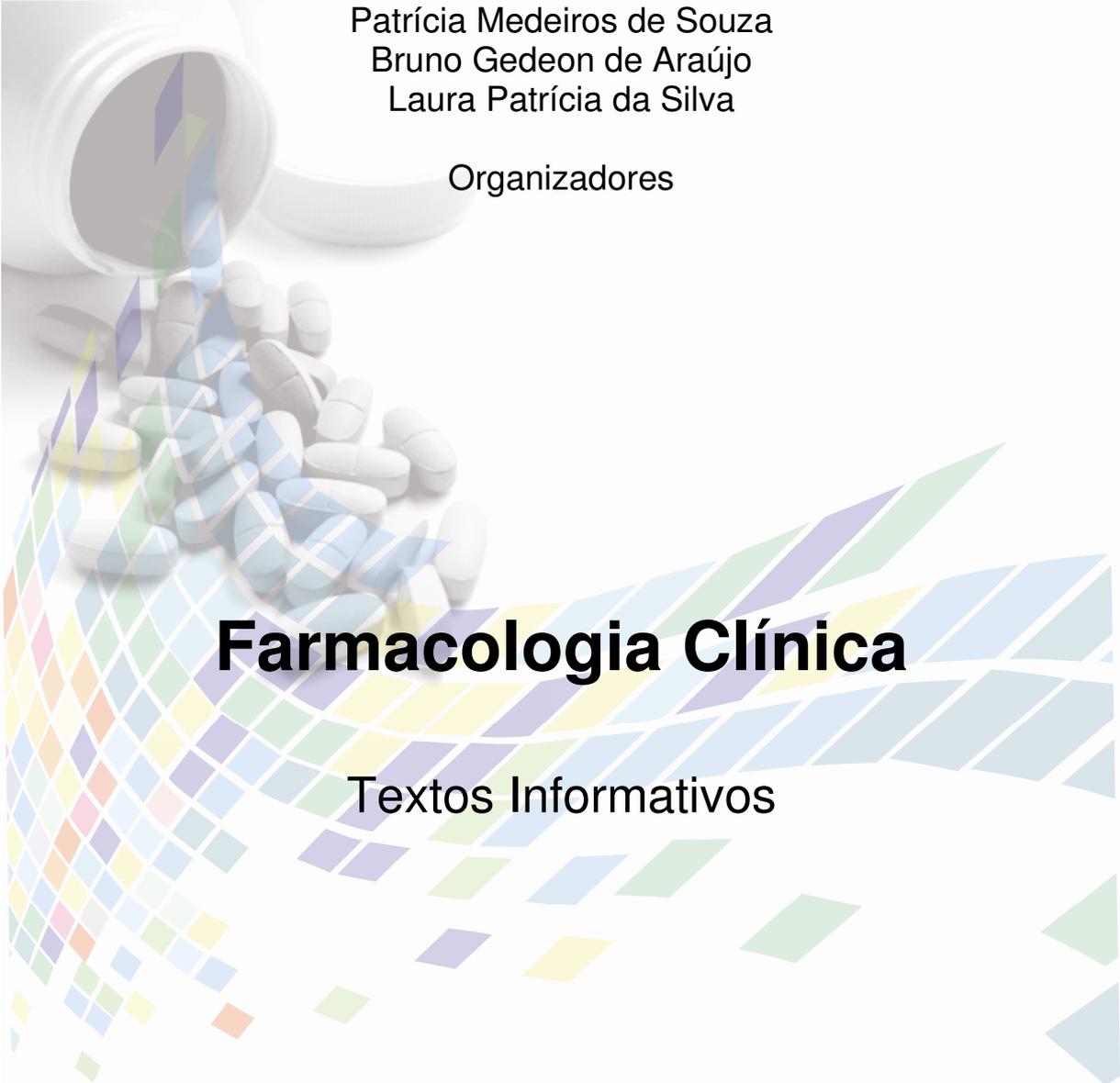
# Farmacologia Clínica

Textos informativos

## **Organização:**

Patrícia Medeiros de Souza  
Bruno Gedeon de Araujo  
Laura Patrícia da Silva

Brasília, DF  
2012



Patrícia Medeiros de Souza  
Bruno Gedeon de Araújo  
Laura Patrícia da Silva

Organizadores

# Farmacologia Clínica

Textos Informativos

Brasília, DF  
2012

**Organizadores**

Patrícia Medeiros de Souza

Bruno Gedeon de Araújo

Laura Patrícia da Silva

**Supervisão Geral**

Laura Patrícia da Silva

**Coordenação técnica**

Patrícia Medeiros de Souza

**Revisão Técnica**

Ana Tereza Silva Gonçalves

Neiza Freire Veleda

Rodolfo Correa

**Diagramação e Estilo Vancouver**

Laura Patrícia da Silva

Ana Tereza Silva Gonçalves

Neiza Freire Veleda

Rodolfo Correa

**Capa**

Lívia Maria Magalhães Chaves

**Colaboradores:**

Alcebíades Renato Nepomuceno - Discente/Graduação/ Farmácia/ UnB

Alessandra Campos Menezes – Docente/ Farmácia/ UnB

Alice Tiemi Nakashima - Discente/Graduação/ Farmácia/ UnB

Ana Carolina de Oliveira– Residente/ Medicina/Ginecologia e Obstetrícia/ HUB

Ana Elise L. Jaculi - Discente/Graduação/ Farmácia/ UnB

Ana Tereza Silva Gonçalves – Discente/Especialização/ Farmacologia Clínica/ UnB

Anna Luísa Zago Lóes Moreira - Discente/Graduação/ Farmácia/ UnB

Bruno Gedeon de Araújo – Residente/ Farmácia Clínica/Atenção Cardiopulmonar/ HUB

Cecília Alves Mourão - Discente/Graduação/ Farmácia/ UnB

Ellen Lidiane - Discente/Graduação/ Farmácia/ UnB

Felipe Ferreira - Residente/ Farmácia Clínica/Atenção Cardiopulmonar/ HUB

Felipe Perna Santos – Discente/Graduação/ Farmácia/ UnB

Fernanda Geórgia de Oliveira Andrade Yamada - Docente/ Farmácia/ UnB

Gabriela Locatelli - Discente/Graduação/ Farmácia/ UnB

Glivia Silva de Santana - Discente/Graduação/ Farmácia/ UnB

Haline Reis de Oliveira – Discente/Graduação/ Farmácia/ UnB

Hevelly Hydeko Hashimoto - Discente/Graduação/ Farmácia/ UnB

Jaqueline de Araújo Schwartz - Discente/Graduação/ Farmácia/ UnB

Jaqueline de Oliveira Pinto Araújo - Discente/Graduação/ Farmácia/ UnB

João Antônio Gouveia - Discente/Graduação/ Farmácia/ UnB

João Carlos Sousa Maciel - Discente/Graduação/ Farmácia/ UnB

Juliana de Freitas Ferreira - Discente/Graduação/ Farmácia/ UnB

Kaian Amorin Teles - Discente/Graduação/ Farmácia/ UnB

Kristiana Murad - Discente/Graduação/ Farmácia/ UnB

Laise Ananias de Moraes - Discente/Graduação/ Farmácia/ UnB

Luiz Geraldo Araújo - Discente/Graduação/ Farmácia/ UnB

Márcio Nazareno da Silva - Residente/ Nutrição Clínica/Atenção Cardiopulmonar/ HUB

Marina Carvalho Sampaio - Discente/Graduação/ Farmácia/ UnB

Mayta Moreira Basílio - Discente/Graduação/ Farmácia/ UnB  
Nana Marina Moreno dos Santos - Discente/Graduação/ Farmácia/ UnB  
Nathália de Vargas Haar - Discente/Graduação/ Farmácia/ UnB  
Neiza Freire Veleda - Discente/Especialização/ Farmacologia Clínica/ UnB  
Patrícia Medeiros de Souza - Docente/ Farmácia/ UnB  
Pedro André Carvalho de Alcântara - Discente/Graduação/ Farmácia/ UnB  
Pedro Luis Silva Pereira - Discente/Graduação/ Farmácia/ UnB  
Priscila dos Santos Dorneles - Discente/Graduação/ Farmácia/ UnB  
Rildo Costa Farias - Discente/Graduação/ Farmácia/ UnB  
Rodolfo Corrêa - Discente/Especialização/ Farmacologia Clínica/ UnB  
Silândia Amaral da Silva Freitas – Médica/ Ginecologista e Obstetra/ HUB  
Simone Borba de Paula - Discente/Graduação/ Farmácia/ UnB  
Simone Wense Dias Akonteh - Discente/Graduação/ Farmácia/ UnB  
Tayse Mendes Moraes - Discente/Graduação/ Farmácia/ UnB  
Thais Cristina Marques Lima Costa - Discente/Graduação/ Farmácia/ UnB  
Valéria Santos da Silva - Discente/Graduação/ Farmácia/ UnB  
Victor Henrique Fragoso de M. Santiago de Paula - Discente/Graduação/ Farmácia/ UnB

F233 Farmacologia clínica: textos informativos / organizadores  
Patrícia Medeiros de Souza, Bruno Gedeon de Araujo,  
Laura Patrícia da Silva. – Brasília, 2012.  
107 p.: il.; 30 cm.

1. Farmacologia clínica. I. Medeiros-Souza, Patrícia, org.  
II. Gedeon, Bruno Araujo, org. III. Silva, Laura Patrícia da,  
org. IV. Título.

CDU 615.03

## APRESENTAÇÃO

Os boletins informativos foram feitos de acordo com a demanda do serviço clínico do Hospital Universitário de Brasília utilizando-se para tanto a farmacologia baseada em evidências clínicas.

A medicina baseada em evidências é o atendimento ao paciente utilizando como instrumento de decisão dados disponíveis em estudos conduzidos adequadamente. Estes dados fornecem o grau de recomendação para as condutas, sendo estas: A – estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência, B – estudos experimentais ou observacionais de menor consistência, C – relatos de casos e estudos não controlados, D – opinião de especialistas, baseadas em consensos ou estudos fisiológicos.

As considerações técnicas descrevem a fisiopatologia das doenças, os possíveis mecanismos de ação das interações, o manejo clínico e conclusão.

As principais bases de dados utilizadas foram: UptoDate, Micromedex; além de pesquisa feita no Medline sem restrição de datas, limitados em: Clinical Trial, Ensaio Clínico Randomizado e meta-análise. Considerou-se apenas periódicos disponíveis em *full-text* no Portal da CAPES. Foi utilizado como estilo de formatação o Estilo Vancouver.

Os boletins informativos contemplam informações técnicas, direcionadas aos profissionais de saúde, objetivando fornecer dados com evidência clínica a respeito de interações medicamentosas frequentes em nível ambulatorial e hospitalar, que possam subsidiar o uso racional de medicamentos.

## SUMÁRIO

Interação Medicamentosa entre Carbamazepina e Varfarina .....	7
Interação entre Levotiroxina e Alimentos .....	9
Interações Medicamentosas do Dissulfiram .....	11
Tolerância aos Nitrovasodilatadores .....	14
Interação Farmacológica entre Omeprazol e Clopidogrel .....	17
Desmame dos Glicocorticóides (Prednisona).....	19
Antibioticoprofilaxia Cirúrgica em Pacientes Alérgicos a Cefalosporinas: Clindamicina e Gentamicina .....	24
Análise da Efetividade de Anestésicos que Podem ser Utilizados no Parto. Risco-Benefício .....	28
Analgesia no Pós-Parto.....	33
Comparativo de Efetividade da Meperedina e Morfina: Utilização no Pós-Parto .....	38
Metoclopramida na Cesária e Pós-Parto.....	41
Metoclopramida na Lactação .....	44
Substituição de Metoclopramida por Ondansetrona em Casos de Feocromocitoma	46
Uso de Antihipertensivos na Feocromocitoma .....	48
Talidomida, o que Mudou com a RDC 11/2011.....	54
Uso profilático de Varfarina em pacientes nefropatas com níveis séricos de Albumina plasmática menor que 2 g/dL .....	62
Antibioticoprofilaxia cirúrgica em adultos e obesos: cefazolina.....	65
Informações sobre o tratamento dos diversos tipos de úlcera .....	67
Protocolo para Tratamento de Raiva Humana no Brasil (Comentado) .....	71
Dose do AAS como Anti-agregante Plaquetário.....	88

Manejo de Constipação Intestinal Induzida por Opióides.....	91
Agentes Infecciosos na Artrite Séptica e Tratamentos.....	100
Imunodeficiência Humoral .....	104

# Interação Medicamentosa entre Carbamazepina e Varfarina

Alessandra Campos Menezes<sup>1</sup>  
Bruno Gedeon de Araujo<sup>2</sup>  
Ana Tereza Silva Gonçalves<sup>3</sup>  
Neiza Freire Veleda<sup>3</sup>  
Rodolfo Corrêa<sup>3</sup>

## Introdução

As interações medicamentosas ocorrem quando as ações de um medicamento são alteradas pela presença de outro, podendo haver diminuição da efetividade ou eventos medicamentosos adversos.<sup>1</sup>

Os mecanismos de interações medicamentosas podem ser Farmacodinâmicos, onde a interação do medicamento com seu sítio de ação são alterados pela presença de outro medicamento, ou por meio de mecanismos farmacocinéticos, que podem ocorrer quando um medicamento altera o perfil farmacocinético (absorção, distribuição, metabolismo, excreção) de outro.<sup>1</sup>

## Interação Farmacológica

Muitos anticonvulsivantes, como a carbamazepina, aumentam o metabolismo da varfarina por meio da indução de enzimas hepáticas que compõem o sistema microsomal, com aumento de seu metabolismo e conseqüente redução do efeito anticoagulante.<sup>2,3,4,5,6,7,8,</sup>

## Manejo

Sempre que houver introdução ou retirada do anticonvulsivante, bem como alterações nas dosagens de carbamazepina em vigência de terapia anticoagulante com varfarina, deve-se aumentar a monitoração do INR, bem como realizar o ajuste necessário da dose da varfarina.<sup>9</sup>

Além disto, deve-se orientar o paciente com relação a adesão aos medicamentos prescritos para que não haja oscilações de suas concentrações e conseqüente aumento ou diminuição do metabolismo da varfarina, dificultando o controle do INR.

Outro manejo indicado é a substituição do anticonvulsivante prescrito por outro que se adeque à necessidade específica do paciente.

---

<sup>1</sup> Doutora em Farmacologia, professora adjunta do Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

<sup>2</sup> Farmacêutico, residente em Farmácia Clínica - Atenção Cardiopulmonar pelo Hospital Universitário de Brasília.

<sup>3</sup> Farmacêutico e aluno do Curso de Especialização em Farmacologia Clínica da Universidade de Brasília. Revisor de conteúdo.

## Referências

1. Bachmann KA, Lewis JD, Fuller MA, Bonfiglio MF. Interações medicamentosas: o novo padrão de interações medicamentosas e fitoterápicas. 2ª ed. Barueri (SP): Manole; 2006.
2. Remmer H. Induction of drug metabolizing enzyme system in the liver. *Eur J Clin Pharmacol.* 1972;5:116-36.
3. Latham AN, Millbank L, Richens A, Rowe DJ. Liver enzyme induction by anticonvulsant drugs, and its relationship to disturbed calcium and folic acid metabolism. *J Clin Pharmacol.* 1973 Aug-Sep;13(8):337-42.
4. Hansen JM, Siersbaek-Nielsen K, Skovsted L. Carbamazepine-induced acceleration of diphenylhydantoin and warfarin metabolism in man. *Clin Pharmacol Ther.* 1971 May-Jun;12(3):539-43.
5. Ross JR, Beeley L. Interaction between carbamazepine and warfarin. *Br Med J.* 1980 Jun 14;280(6229):1415-6.
6. Cohen SN, Armstrong MF. Drug interactions. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; 1974.
7. Kendall AG, Boivin M: Warfarin-carbamazepine interaction. *Ann Intern Med.* 1981 Feb;94(2):280.
8. Massey EW: Effect of carbamazepine on Coumadin metabolism. *Ann Neurol.* 1983 Jun;13(6):691-2.
9. Klasco RK, editor. Martindale: the extra pharmacopeia [Database on the Internet]. Greenwood Village (CO): Thomson MICROMEDEX; 1974-2010 [Cited 2010 Jun 16]. Available from: <http://www.thomsonhc.com>. subscription required to view.

## Interação entre Levotiroxina e Alimentos

Patrícia Medeiros- Souza<sup>1</sup>  
Bruno Gedeon de Araujo<sup>2</sup>  
Ana Tereza Silva Gonçalves<sup>3</sup>  
Neiza Freire Veleda<sup>3</sup>  
Rodolfo Corrêa<sup>3</sup>

Reposição de hormônio tireoidiano tem sido utilizado por mais de 100 anos no tratamento de hipotireoidismo, e não há nenhuma dúvida sobre sua eficácia global. A levotiroxina sintética tem muitas vantagens: em vista de sua meia-vida longa, basta administração única diária, e a ocasional falta de um comprimido não está relacionada a danos maiores. A dose média de T<sub>4</sub> necessária para normalizar os níveis séricos do hormônio estimulador da tireóide (TSH) é de 1,6 mcg / kg / dia. A dose diária de manutenção de levotiroxina varia muito entre os 75 e 250 microgramas.<sup>1</sup>

Por ser amplamente utilizada pela população e apresentar interações com alimentos é que se faz necessário o conhecimento apresentado nesse estudo.

### Interação à nível de absorção

Vários alimentos, bebidas e dietas enterais podem inibir a absorção de hormônios tireoidianos.<sup>2,3,4,6.</sup>

A administração da levotiroxina deve ser feita 30-60 minutos antes da refeição com um copo cheio de água.<sup>2,3,4,6.</sup>

O café é considerado como potencialmente perigoso quando administrado concomitantemente com o hormônio tireoidiano.

Normalmente devem-se consultar qual o tempo necessário para a absorção do hormônio ou o início do pico de ação. Trata-se de uma precaução e não de uma contra-indicação. Basta indicar qual o intervalo de tempo necessário entre a administração destes alimentos com o medicamento.

### Provável mecanismo de ação de interação entre a levotiroxina e alimentos

O mecanismo de ação não está bem estabelecido, entretanto se sabe que além da absorção esta interação poderia ocorrer na biossíntese. Neste caso deixaria de ser precaução e sim contra-indicação.

Dentre estes alimentos inclui-se a soja e seus derivados porque os princípios ativos genisteína e daidzeína podem inibir a enzima tireóide peroxidase que promove a iodação da tireoglobulina. A consequência é um a diminuição da produção de hormônios tireoidianos e aumento da produção de TSH endógeno.<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Doutora em Farmacologia, professora adjunta do Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

<sup>2</sup> Farmacêutico, residente em Farmácia Clínica - Atenção Cardiopulmonar pelo Hospital Universitário de Brasília.

<sup>3</sup> Farmacêutico, aluno do curso de Especialização em Farmacologia Clínica pela Universidade de Brasília. Revisor de texto.

Os alimentos que podem diminuir a absorção do hormônio da tireóide e também podem agir à nível enzimático, aumentando a síntese do TSH endógeno são:

- Farinha de soja,<sup>2,3,4</sup>
- Suplementos alimentares infantis à base de soja,<sup>2,3,4</sup>
- Alimentos contendo alto teor de fibras,<sup>2,3,4</sup>
- O farelo de algodão,<sup>2,3</sup>
- Nozes,<sup>2,3</sup>
- E demais alimentos derivados da soja.<sup>2,3</sup>

## Conclusão

Contra – indicação: A ingestão de alimentos ricos em proteína da soja, nozes, “cottonseed meal”, suplementos alimentares com alto teor de fibra são contraindicado quando a pessoa estiver tomando levotiroxina.

Precaução: O hormônio interfere com demais alimentos e deve ser dado de 30 a 60 minutos antes ou 2 horas depois da alimentação. Neste caso é uma precaução, pois é possível o manejo e administração conjunta dos demais alimentos.<sup>2,3,4,5</sup>

## Referências

1. Wiersinga WM. Thyroid hormone replacement therapy. Horm Res. 2001;56 Suppl 1:74-81.
2. Levothyroxine. In: Clinical Pharmacology [database on the Internet]. Tampa (FL): Gold Standart; 2010. [cited 2010 Aug 31]. Available from: <http://www.clinicalpharmacology.com>. subscription required to view.
3. Levothyroxine. In: UpToDate Inc. [database on the Internet]. Waltham (MA); 2010 [cited 2010 Sep 6]. Available from: <http://www.uptodate.com>. subscription required to view.
4. Klasco RK, editor. Martindale: the extra pharmacopeia [Database on the Internet]. Greenwood Village (CO): Thomson MICROMEDEX; 1974-2010 [Cited 2010 Aug 31]. Available from: <http://www.thonsonhc.com>. subscription required to view
5. Bell DS, Ovalle F. Use of soy protein supplement and resultant need for increased dose of levothyroxine. Endocr Pract. 2001 May-Jun;7(3):193-4.
6. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Farmacêuticos. Formulário Terapêutico Nacional: Rename 2008. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.

# Interações Medicamentosas do Dissulfiram

Alessandra Campos Menezes<sup>1</sup>  
Bruno Gedeon de Araujo<sup>2</sup>  
Ana Tereza Silva Gonçalves<sup>3</sup>  
Neiza Freire Veleda<sup>3</sup>  
Rodolfo Corrêa<sup>3</sup>

## Introdução

O dissulfiram foi a primeira intervenção farmacológica aprovada pelo FDA (Food and Drug Administration) para o tratamento da dependência de álcool.<sup>1</sup> O dissulfiram é um inibidor irreversível e inespecífico de enzimas, que decompõe o álcool no estágio de acetaldeído. Ao inibir a enzima acetaldeído-desidrogenase (ALDH), ocorre um acúmulo de acetaldeído no organismo, levando à reação etanol-dissulfiram.<sup>1,2,3</sup>

As manifestações da reação são: taquicardia, ansiedade, dores de cabeça, rubor facial, fraqueza, tonturas, náuseas, vômitos, hipotensão, arritmia, e prurido.<sup>2</sup>

## Objetivo

As interações medicamentosas do dissulfiram podem manifestar-se como potencialmente perigosas, e ocasionalmente fatais<sup>2</sup>. Motivo pelo qual se torna importante o conhecimento dos medicamentos que em uso concomitante podem resultar em tratamentos contraindicados e interações severas, moderadas e com necessidade de precaução como relatadas nas tabelas abaixo. Dessa forma pode-se usar de um tratamento farmacológico seguro para o paciente e que cumpra sua ação terapêutica.

## Descrição das Interações

### Contra-Indicado

Medicamento	Interação	Manejo
<b>Metronidazol</b>	↑ da toxicidade ao SNC (sintomas psicóticos e confusão) <sup>4,5,7</sup>	Intervalo de administração entre Metronidazol e Dissulfiram: 14 dias. <sup>4,5,7</sup>
<b>Amprenavir (Veículo do amprenavir contém propilenoglicol que reage com dissulfiram- solução oral)</b>	da toxicidade do propilenoglicol (taquicardia, acidose láctica, toxicidade renal e hemólise) a inibição de seu metabolismo. <sup>4,7</sup>	Utilizar o medicamento em cápsulas ou utilizar outro inibidor da protease. <sup>4,7</sup>
<b>Ritonavir/lopinavir (solução oral)</b>	Possui 42% de álcool em sua composição, aumentando o acúmulo de acetaldeído. <sup>5,7</sup>	Substituir o medicamento anti-retroviral. <sup>5,7</sup>
<b>Sertralina (Zoloft ou preparações contendo álcool)</b>	Possui 12% de álcool em sua composição, aumentando o acúmulo de acetaldeído. <sup>5,7</sup>	Substituir o antidepressivo. <sup>5,7</sup>

<sup>1</sup> Doutora em Farmacologia, professora adjunta do Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

<sup>2</sup> Farmacêutico, residente em Farmácia Clínica - Atenção Cardiopulmonar pelo Hospital Universitário de Brasília.

<sup>3</sup> Farmacêutico, aluno do curso de Especialização em Farmacologia Clínica pela Universidade de Brasília. Revisor de texto.

## Precaução (Gravidade Moderada a Severa)

Medicamento	Interação	Manejo
<b>Tinidazol</b>	Aumento da toxicidade ao SNC (sintomas psicóticos e confusão) <sup>4</sup>	Intervalo de administração entre Tinidazol e Dissulfiram: 14 dias. <sup>4</sup>
<b>Fenitoína</b>	Aumento da toxicidade da fenitoína (ataxia, nistagmo, hiperreflexia) devido a diminuição do metabolismo da Fenitoína via CYP2C9. <sup>4,5,6,7</sup>	Evitar a associação, porém quando necessário, deve-se monitorar a terapia e ajustar a dose da fenitoína quando necessário. <sup>4,5,6,7</sup>
<b>Teofilina</b>	Aumento da toxicidade da teofilina devido a diminuição do seu metabolismo via CYP2E1. <sup>4,5,7</sup>	Se o paciente apresentar tais sintomas (palpitação, náusea, vômito), a dose pode ser reduzida até 50%. <sup>4,5,7</sup>
<b>Dicumarol, Fremprocumona e Varfarina</b>	Aumento do risco de sangramentos, devido a diminuição do metabolismo do dicumarol. <sup>4,5,7</sup>	Ajustar dose de acordo com INR. <sup>4,5,7</sup> (risco de sangramento)
<b>Alprazolam, Clonazepam, Diazepam, Estazolam, Midazolam, Triazolam</b>	Aumento dos efeitos do medicamento devido a diminuição do seu metabolismo. <sup>4,5,7</sup>	Substituir o benzodiazepínico por lorazepam ou oxazepam, ou reduzir a dose em caso de sonolência. <sup>4,5,7</sup>
<b>Isoniazida</b>	Aumento da toxicidade do dissulfiram (alterações de comportamento, coordenação e deambulação, devido aos efeitos sinérgicos de ambos sobre a dopamina beta-hidroxiase). <sup>4,5,7</sup>	Monitorar o paciente para alterações psicomotoras, e caso necessário diminuir a dose do dissulfiram ou suspender o uso do medicamento. <sup>4,5,7</sup>
<b>Linezolid, Moclobemida, Selegilina</b>	Toxicidade no SNC (desorientação, alterações visuais) devido aos efeitos sinérgicos na inibição da MAO. <sup>4,5</sup>	Monitorar o paciente em relação a toxicidade no SN simpático. <sup>4,5</sup>
<b>Omeprazol</b>	Aumento da toxicidade do dissulfiram (confusão, desorientação) devido a diminuição do seu metabolismo via CYP450. <sup>4,5,6,7</sup>	Monitorar a terapia e caso necessário diminuir a dose de um ou de ambos medicamentos. <sup>4,5,6,7</sup>
	Diminuição da concentração do dissulfiram	Administrar dissulfiram pela manhã e omeprazol a noite com intervalo de 1 hora da alimentação.
<b>Amitriptilina (sugere-se também com outros antidepressivos tricíclicos)</b>	Aumento do risco de psicose e confusão mental devido ao aumento das catecolaminas. <sup>4,5,6,7</sup>	Monitorar o paciente em relação a toxicidade no SN simpático. <sup>4,5,6,7</sup>
<b>Penicilinas injetáveis e Imipenem</b>	Aumento do risco de neurotoxicidade por sinergismo de efeito adverso. <sup>7</sup>	Evitar o uso do dissulfiram durante o tratamento e monitorar a ocorrência de neurotoxicidade. <sup>7</sup>
<b>Zalcitabina</b>	Aumento do risco de neuropatia periférica devido ao sinergismo de efeito adverso. <sup>7</sup>	Evitar o uso do dissulfiram durante o tratamento ou monitorar a ocorrência de neuropatia periférica. <sup>7</sup>

## Precaução (Menor gravidade)

Medicamento	Interação	Manejo
<b>Imipramina</b>	Aumento dos efeitos da imipramina devido a diminuição de seu metabolismo. <sup>4,5</sup>	Monitorar os efeitos adversos da imipramina. <sup>4,5</sup>
<b>Clordiazepóxido</b>	Aumento dos efeitos do Clordiazepóxido devido a diminuição do seu metabolismo em até 41%. <sup>4,5,7</sup>	Substituir o benzodiazepínico por lorazepam ou oxazepam, ou reduzir a dose em caso de sonolência. <sup>4,5,7</sup>
<b>Voriconazol e Bosentana*</b>	Aumento dos efeitos tóxicos dos medicamentos devido a inibição de seu metabolismo via CYP2C9 <sup>7</sup>	Voriconazol: Monitorar possíveis efeitos tóxicos (> 10% alucinações, ~21% alterações visuais, 1-21% aumento de creatinina, > 2% taquicardia). <sup>7</sup>
		Bosentana: Monitorar efeitos tóxicos (>10% edema, cefaléia, aumento de transaminases, infecção de vias aéreas).

\*Interações medicamentosas vistas somente em ensaios pré-clínicos.

## Recomendações Finais

A dose habitual é de 250 mg em dose única diária, após um intervalo de pelo menos 12 horas de abstinência. Os pacientes também podem beneficiar-se com doses de 500 mg por dia. A duração recomendada para o tratamento é de um ano. Outras formas alternativas de administração incluem o uso de baixas doses de manutenção durante anos ou o uso intermitente diante de situações de alto risco. Como a inibição da enzima acetaldéido desidrogenase pode durar até duas semanas após a suspensão do dissulfiram é importante orientar os pacientes a evitar todas as fontes de álcool bem como possíveis interações citadas mesmo após o término do tratamento.<sup>1</sup>

## Referências

1. Castro LA, Baltieri DA. Tratamento farmacológico da dependência do álcool. Rev Bras Psiquiatr. 2004 Maio; 26(Supl):43-46.
2. Sharma V, Sharma A, Kumar V, Aggarwal S. Disulfiram-like reaction with ornidazole. J Postgrad Med. 2009 Oct-Dec;55(4):292-3.
3. Karamanakos PN, Pappas P, Boumba VA, Thomas C, Malamas M, Vougiouklakis T, et al. Pharmaceutical agents known to produce disulfiram-like reaction: effects on hepatic ethanol metabolism and brain monoamines. Int J Toxicol. 2007 Sep-Oct;26(5):423-3.
4. Klasco RK, editor. Martindale: the extra pharmacopeia [Database on the Internet]. Greenwood Village (CO): Thomson MICROMEDEX; 1974-2010 [Cited 2010 Aug 31]. Available from: <http://www.thomsonhc.com>. subscription required to view.
5. Dissulfiran. In: UpToDate Inc. [database on the Internet]. Waltham (MA); 2010 [cited 31 Aug 2010]. Available from: <http://www.uptodate.com>. subscription required to view
6. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Farmacêuticos. Formulário Terapêutico Nacional: Rename 2008. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
7. Dissulfiran. Clinical Pharmacology [database on the Internet]. Tampa (FL): Gold Standart; 2010 [cited 2010 Aug 31]. Available from: <http://www.clinicalpharmacology.com>. subscription required to view.

# Tolerância aos Nitrovasodilatadores

Alessandra Menezes Campos<sup>1</sup>  
Bruno Gedeon de Araujo<sup>2</sup>  
Ana Tereza Silva Gonçalves<sup>3</sup>  
Neiza Freire Veleda<sup>3</sup>  
Rodolfo Correa<sup>3</sup>

## Introdução

A tolerância aos nitratos pode acontecer entre 24-48 horas após o início da terapia<sup>1,2</sup> e tem sido o maior problema na terapia antianginosa crônica, sendo este um fenômeno complexo e que envolve mecanismos neuro-hormonais e intrínsecos vasculares.<sup>3,4,5,6</sup>

Este fenômeno tem levado à diminuição ou perda dos efeitos hemodinâmicos ou antianginosos do medicamento, além de aumentar o risco do efeito rebote, que se caracteriza pelo agravamento dos sintomas da angina em comparação aos sentidos pelo paciente antes do início da terapia com nitrovasodilatadores.<sup>3,4,5,6,7</sup>

## Mecanismos de tolerância

Os mecanismos de resistência aos nitrovasodilatadores não estão completamente esclarecidos<sup>3,4,5,6,7,8</sup>, porém sugerem-se algumas explicações:

1. Diminuição de grupos sulfidril, responsáveis tanto pela formação de óxido nítrico quanto pela estimulação da guanilato ciclase – que possuem papéis fundamentais na vasodilatação produzida pelos nitrovasodilatadores.<sup>3,6,7,8</sup>
2. Inibição da biotransformação da nitroglicerina em 1,2-dinitrato de glicerida via aldeído desidrogenase mitocondrial, diminuindo assim a formação de óxido nítrico.<sup>3,4,6</sup>
3. Neuro-hormonal devido à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático em resposta aos efeitos hipotensores do óxido nítrico.<sup>3,4,6</sup>
4. Estresse oxidativo pela produção excessiva de superóxido que reage com óxido nítrico ocasionando disfunção endotelial e ativação simpática que leva à diminuição da atividade de óxido nítrico devido à diminuição da sensibilidade do vaso.<sup>3,5,6,7,8</sup>

---

<sup>1</sup> Doutora em Farmacologia, professora adjunta do Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

<sup>2</sup> Farmacêutico, residente em Farmácia Clínica - Atenção Cardiopulmonar pelo Hospital Universitário de Brasília.

<sup>3</sup> Farmacêutico, aluno do Curso de Especialização em Farmacologia Clínica pela Universidade de Brasília. Revisor de texto.

## Manejo posológico

Várias condutas podem ser utilizadas para evitar a tolerância aos nitratos, dentre elas, as mais efetivas e empregadas são aquelas relacionadas à posologia, tais como:

1. Durante a terapia aguda, sugere-se o **intervalo de 10-14 horas** entre uma das 2 ou 3 doses diárias - esta medida permite a regeneração/formação dos grupos sulfidrílica, que restabelecem a resposta vascular aos nitratos.<sup>1,2</sup>
2. **Diminuição gradual da dose** em pacientes utilizando o medicamento por longos períodos, para evitar efeito rebote.<sup>1,2</sup>
3. Em terapia crônica, utilizar o medicamento de **forma intermitente** com um período de interrupção do mesmo.<sup>1,2</sup>

## Outros manejos (sem comprovação-científica):

1. Uso de N-acetilcisteína, um doador de sulfidrílica que pode aumentar a biodisponibilidade dos grupos sulfidrílicos, aumentando assim a resposta aos nitrovasodilatadores e diminuindo parcialmente a tolerância a estes medicamentos.<sup>2,5,7</sup>
2. Ácido fólico, que pode reverter a disfunção endotelial, possivelmente, restaurando a biodisponibilidade de tetra-hidrobiopterina, um co-fator para a enzima óxido nítrico sintase e ou arginina, seu substrato.<sup>2</sup>
3. L-arginina com um tratamento por 5-10 dias, sendo este um substrato do óxido nítrico, que pode modificar ou prevenir o desenvolvimento da tolerância aos nitratos.<sup>2</sup>
4. Hidralazina, que pode diminuir a formação de superóxido, e aumentar o relaxamento da musculatura vascular.<sup>2,5,6</sup>
5. Anti-oxidantes, como Vitamina E e Vitamina C e Carvedilol, que possui atividade antioxidante e pode prevenir a tolerância aos nitratos.<sup>2,7</sup>

## Referências

1. Klasco RK, editor. Martindale: the extra pharmacopeia [Database on the Internet]. Greenwood Village (CO): Thomson Micromedex; 1974-2010 [Cited 2010 Sep 12]. Available from: <http://www.thomsonhc.com>. subscription required to view.
2. Nitrate tolerance. In: UpToDate Inc. [database on the Internet]. Waltham (MA); 2010 [cited 2010 Sep 12]. Available from: <http://www.uptodate.com>. subscription required to view.
3. Klemenska E, Beresewicz A. Bioactivation of organic nitrates and the mechanism of nitrate tolerance. *Cardiol J*. 2009;16(1):11-9.
4. Thadani U. Nitrate tolerance, rebound, and their clinical relevance instable angina pectoris, unstable angina, and heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1997 Jan;10(6):735-42.

5. Steffens AA, Medeiros CS, Silveira CE. Consensos e controvérsias da DAC crônica - Ainda existe indicação para os nitratos? Rev Soc Cardiol Rio Grande do Sul. 2008 Jan-Abr;16(13):1-4.
6. Fayers KE, Cummings MH, Shaw KM, Laight DW. Nitrate tolerance and the links with endothelial dysfunction and oxidative stress. Br J Clin Pharmacol. 2003 Dec;56(6):620-8.
7. Mayer B, Beretta M. The enigma of nitroglycerin bioactivation and nitrate tolerance: news, views and troubles. Br J Pharmacol. 2008 Sep;155(2):170-84.
8. Nossaman VE, Nossaman BD, Kadowitz PJ. Nitrates and nitrites in the treatment of ischemic cardiac disease. Cardiol Rev. 2010 Jul-Aug;18(4):190-7.

# Interação Farmacológica entre Omeprazol e Clopidogrel

Bruno Gedeon de Araujo<sup>1</sup>  
Ana Tereza Silva Gonçalves<sup>2</sup>  
Neiza Freire Veleda<sup>2</sup>  
Rodolfo Corrêa<sup>2</sup>

## Introdução

O clopidogrel é um pró-fármaco que deve ser metabolizado no fígado pela CYP2C19 para gerar um metabólito ativo e adquirir suas propriedades antiagregantes plaquetárias.<sup>1</sup> Alguns estudos mostraram-se controversos na utilização concomitante do clopidogrel e omeprazol. A recomendação do FDA é a contra-indicação da utilização concomitante dos dois fármacos.

## Provável mecanismo de ação – interação entre clopidogrel e omeprazol

Há uma diminuição da efetividade da terapia com o clopidogrel pela inibição da conversão de seu metabólito ativo.<sup>2,3,4,5,6,7</sup>

Levando-se em conta a variabilidade genética, sugeriu-se que a interação entre o inibidor de bomba de prótons e o clopidogrel foi associada com um risco aumentado de eventos adversos em pacientes que apresentavam menor expressão do alelo CYP2C19. Esta hipótese leva à conclusão que pessoas com menor atividade do CYP2C19 são mais vulneráveis à supressão de adicional de atividade CYP2C19 pelos inibidores de bomba de prótons.<sup>4</sup>

Os inibidores da bomba de prótons parecem estar associados com risco aumentado de resultados cardiovasculares adversos como re-hospitalização por infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou morte cardiovascular, independentemente do uso de clopidogrel. A associação do inibidor da bomba de prótons e clopidogrel não foi relacionada a qualquer risco adicional para eventos cardiovasculares adversos mais do que a observada para pacientes com a prescrição de um inibidor de bomba de prótons sozinho.<sup>8</sup>

## Conclusão

A utilização do clopidogrel e omeprazol é contra-indicada. O manejo recomendado é a substituição do omeprazol por outro inibidor de bomba de prótons que não atue no mesmo citocromo.

---

<sup>1</sup> Farmacêutico, residente em Farmácia Clínica - Atenção Cardiopulmonar pelo Hospital Universitário de Brasília.

<sup>2</sup> Farmacêutico e aluno do Curso de Especialização em Farmacologia Clínica da Universidade de Brasília. Revisor de conteúdo.

## Referências

1. Richter T, Mürdter TE, Heinkele G, Pleiss J, Tatzel S, Schwab M, et al. Potent mechanism-based inhibition of human CYP2B6 by clopidogrel and ticlopidine. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004 Jan;308(1):189-97.
2. Roden DM, Stein CM. Clopidogrel and the concept of high-risk pharmacokinetics. *Circulation*. 2009 Apr; 119(6):2127-30.
3. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jan 22;51(3):256-60.
4. Li XQ, Andersson TB, Ahlstrom M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos*. 2004 Aug;32(8):821-7.
5. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet*. 2009 Sep 19;374(9694): 989-97.
6. Pezalla E, Day D, Pulliadath I. Initial assessment of clinical impact of a drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Sep 16;52(12):1038-9; author reply 1039.
7. Cuisset T, Frere C, Quilici J, Poyet R, Gaborit B, Bali L, et al. Comparison of Omeprazole and Pantoprazole Influence on a High 150-mg Clopidogrel Maintenance Dose: The PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) Prospective Randomized Study. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Sep 22;54(13):1149-53.
8. Charlot M, Ahlehoff O, Norgaard ML, Jørgensen CH, Sørensen R, Abildstrøm SZ, et al. Proton-pump inhibitors are associated with increased cardiovascular risk independent of clopidogrel use: a nationwide cohort study. *Ann Intern ed*. 2010 Sep 21;153(6):378-86.

## Desmame dos Glicocorticóides (Prednisona)

Fernanda Geórgia de Oliveira Andrade Yamada<sup>1</sup>

Bruno Gedeon de Araújo<sup>2</sup>

Ana Tereza Silva Gonçalves<sup>3</sup>

Neiza Freire Veleda<sup>3</sup>

Rodolfo Corrêa<sup>3</sup>

### Indicações para o desmame dos glicocorticoides

- Evitar a deficiência de cortisol, resultantes da supressão do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA), durante a terapia com esteroide.<sup>1</sup>
- Evitar a recidiva da doença subjacente.<sup>2</sup>
- Evitar o desenvolvimento da síndrome de abstinência ou a dependência psicológica.<sup>3</sup>

### Supressão

O tempo necessário para atingir a supressão do eixo HHA depende da dose, do tempo de tratamento e varia entre os pacientes, provavelmente devido às diferenças em suas taxas de metabolismo de glicocorticóides.<sup>4,5</sup>

Não Suprimido - Os pacientes que podem ser considerados com ausência de supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal:

- Qualquer paciente que tenha recebido dose não-parenteral de glicocorticóides por menos de três semanas.
- Os pacientes tratados em dias alternados com corticoterapia em doses fisiológicas.<sup>6,7</sup>

Suprimido – O critério que incluem os pacientes que devem ser assumidos com a supressão da função hipotálamo-hipófise-adrenal são:

- Quem já recebeu mais de 20 mg de prednisona por dia, durante mais de três semanas.<sup>8</sup>
- Além disso, a corticoterapia deve ser reduzida gradualmente para permitir a recuperação da função hipotálamo-hipófise-adrenal.

Intermediário - A categoria intermediária de pacientes que podem ter supressão do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal incluem aqueles que utilizaram de 10-20 mg de prednisona por dia durante mais de três semanas. Esses pacientes não precisam ser testados, a menos que a terapia seja interrompida de forma abrupta, ou caso haja um estresse agudo, como uma cirurgia. Também estão incluídos no grupo intermediário qualquer paciente que tenha tomado menos de 10 mg de prednisona

<sup>1</sup> Farmacêutica Especialista em Farmacologia Clínica e professora voluntária do Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

<sup>2</sup> Farmacêutico, residente em Farmácia Clínica - Atenção Cardiopulmonar pelo Hospital Universitário de Brasília.

<sup>3</sup> Farmacêutico e aluno do Curso de Especialização em Farmacologia Clínica da Universidade de Brasília. Revisor de conteúdo.

ou equivalente por dia, desde que não seja tomada como uma dose única antes de dormir por mais de algumas semanas.<sup>9,10,11</sup>

No entanto, mesmo os pacientes que tomam altas doses de glicocorticóides (> 20 mg/dia de prednisona ou equivalente) durante seis semanas podem não ter uma supressão da função hipotálamo-hipófise-adrenal que seja de relevância clínica.<sup>12</sup>

### Fatores que influenciam tanto nos efeitos terapêuticos quanto nos efeitos adversos

- Potência biológica, como pode ser observado na Tabela 1.
- As propriedades farmacocinéticas da dosagem diária de glicocorticóides.<sup>13,14</sup>
- O horário da administração dos glicocorticóides.
- As variabilidades individuais na cinética dos glicocorticóides e a duração do tratamento.<sup>4,5</sup>

Tabela 1 – Comparação das preparações de glicocorticóides comumente usadas.

	DOSE EQUIVALENTE APROXIMADA, MG	POTÊNCIA RELATIVA	ATIVIDADE MINERALOCORTICÓIDE
<b>Cortisol</b>	20	1.0	SIM
<b>Cortisona</b>	25	0.8	SIM
<b>Prednisona</b>	5	4.0	NÃO
<b>Prednisolona</b>	5	4.0	NÃO
<b>Triamcinolona</b>	4	5.0	NÃO
<b>Dexametasona</b>	0.75	30-150	NÃO

Fonte: Furst e Saag<sup>15</sup>

A prednisona é biologicamente inativa, mas é rapidamente convertida em prednisolona, sua forma ativa. Entretanto, os pacientes com doença hepática grave podem ter dificuldades em converter a prednisona em prednisolona. Portanto, nesses pacientes, é possível que não se tenha o mesmo efeito da prednisolona a partir de prednisona. Além disso, certas interações medicamentosas podem afetar o metabolismo e a biodisponibilidade da prednisona como pode ser observado na Tabela 2.

Tabela 2 - Interação Medicamentosa com Corticóides

<b>INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA COM CORTICÓIDES*</b>		
<b>INTERAÇÃO RESULTANDO EM DIMINUIÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DOS CORTICÓIDES PELO AUMENTO DO CLEARANCE OU DIMINUIÇÃO DA ABSORÇÃO</b>		
<b>Fármaco</b>	<b>↑ Clearance da Prednisolona (%)</b>	<b>↑ Clearance da metilprednisolona (%)</b>
<b>Fenobarbital</b>	<b>25</b>	<b>86</b>
<b>Fenitoína</b>	<b>49-100</b>	<b>130</b>
<b>Rifampicina</b>	<b>143</b>	
<b>Carbamazepina</b>	<b>60</b>	
<b>A1/MgOH</b>	<b>(30-40)**</b>	

<b>INTERAÇÃO RESULTANDO EM AUMENTO DA CONCENTRAÇÃO DOS CORTICÓIDES PELA DIMINUIÇÃO DO CLEARANCE</b>		
<b>Fármaco</b>	<b>↓ Clearance da Prednisolona (%)</b>	<b>↓ Clearance da metilprednisolona (%)</b>
<b>Contraceptivos orais</b>	<b>24-100</b>	
<b>Estrógenos conjugados</b>	<b>0-50</b>	
<b>Eritromicina</b>		<b>46</b>
<b>Indometacina</b>	<b>40</b>	
<b>Cetoconazol</b>	<b>50</b>	<b>60</b>
<b>Naproxeno</b>	<b>35</b>	

\*Nenhuma mudança significativa: Azatioprina, Cimetidina, Ranitidina, Ciclosporina, Diazepam, Methotrexate.

\*\* Diminui a Biodisponibilidade

Fonte: Furst e Saag<sup>15</sup>

### **Esquemas terapêuticos**

Há uma escassez de evidência clínica que suporte o regime especial de redução gradual de glicocorticóides. Publicações derivadas de dados experimentais controlados não aborda especificamente a questão do desmame em pacientes que fazem uso prolongado ou moderado de glicocorticóides, ou que fazem uso de altas doses nas doenças crônicas ou outras doenças inflamatórias.<sup>16</sup>

Fatores clínicos que devem ser utilizados para individualização de desmame do corticosteroíde:

- Fatores de idade, fraqueza, doenças concomitantes, periculosidade, risco de surto de doenças subjacentes, fatores psicológicos, e a duração do uso prévio de glicocorticóides são levados em consideração.
- A doença é suficientemente estável para que a redução da dose seja adequada.
- O paciente fez uso prolongado da terapia esteróide, não recorrentes "pulsos", como pode ser usado na asma.

A observação, baseado em dados fisiológicos, que a supressão do eixo HHA é incomum em doses de prednisona abaixo de 5 mg/dia significa que a maioria dos pacientes com uma dose diária de 5 mg/dia não têm de sofrer desmame.<sup>17</sup>

Os quadros 1 e 2 expõem esquemas de desmame de glicocorticóides em esquema de dose única diária ou dias alternados de acordo com a dose de rotina administrada ao paciente.<sup>17</sup>

<b>A Dose Deve Ser Reduzida A Cada 1 Ou 2 Semanas (Conforme Orientação Abaixo)</b>	
<b>Dose de Rotina</b>	<b>Desmame/dia</b>
≥ 60mg de prednisona ou equivalente	10mg
< 60 a 20mg de prednisona ou equivalente	5mg
19 a 10mg de prednisona ou equivalente	2,5mg
9 a 5mg de prednisona ou equivalente	1mg
Abaixo de 5mg	0,5mg . Isto pode ser alcançado por uma alternância de doses diárias.

Quadro 1 - Primeiro esquema de desmame (Regime Dose Única Diária)

<b>A DOSE DEVE SER REDUZIDA E ADMINISTRADA EM DIAS ALTERNADOS DURANTE 1 OU 2 SEMANAS (CONFORME ORIENTAÇÃO ABAIXO)</b>					
<b>DOSE DE ROTINA</b>	<b>1ª. SEMANA (- 5mg)</b>	<b>2ª. SEMANA (- 5mg)</b>	<b>3ª. SEMANA (- 5mg)</b>	<b>4ª. SEMANA (- 5mg)</b>	<b>5ª. SEMANA (- 2,5mg)</b>
30mg	25mg	20mg	15mg	10mg	7,5mg
<b>DOSE DE ROTINA</b>	<b>1ª. SEMANA (- 5mg)</b>	<b>2ª. SEMANA (- 5mg)</b>	<b>3ª. SEMANA (- 2,5mg)</b>	<b>4ª. SEMANA (- 2,5mg)</b>	<b>5ª. SEMANA *</b>
20mg	15mg	10mg	7,5mg	5mg	

\* A dose de prednisona deve ser reduzidas em dias alternados até cair a zero.

\* Quando a dose for < 5mg, pode-se diminuir o restante da dosagem da mesma maneira como foi sugerido para o regime de dose única diária.

Quadro 2 - Segundo esquema de desmame (Regime Dias Alternados)

## Referências

1. Diederich S, Eigendorff E, Burkhardt P, Quinkler M, Bumke-Vogt C, Rochel M, et al. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2: an important pharmacokinetic determinant for the activity of synthetic mineralo- and glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(12):5695-701.
2. Ueda N, Chihara M, Kowaguchi S, Niinomi Y, Nonoda T, Matsumoto J, et al. Intermittent versus long-term tapering prednisolone for initial therapy in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr.* 1988 Jan;112(1):122-6.

3. Hochberg Z, Pacak k, Chrousos GP. Glucocorticoid withdrawal syndrome. *Endocr Rev.* 2004 Aug;24(4):523-38.
4. Hill MR, Szeffler SJ, Ball BD, Bartoszek M, Brenner AM. Monitoring glucocorticoid therapy: A pharmacokinetic approach. *Clin Pharmacol Ther.* 1990 Oct;48(4):390-8.
5. Tornatore KM, Logue G, Venuto RC, Davis PJ. Pharmacokinetics of methylprednisolone in elderly and young healthy males. *J Am Geriatr Soc.* 1994 Oct; 42(10):1118-22.
6. Tornatore KM, Logue G, Venuto RC, Davis PJ. Cortisol pharmacodynamics after methylprednisolone administration in young and elderly males. *J Clin Pharmacol.* 1997 Apr;37(4):304-11.
7. Kozower M, Veatch L, Kaplan MM. Decreased clearance of prednisolone, a factor in the development of corticosteroid side effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974 Mar;38(3):407-12.
8. Werk EEJ, MacGee J, Sholiton LJ. Effect of diphenylhydantoin on cortisol metabolism in man. *J Clin Invest.* 1964 Sep; 43:1824-35.
9. Bledsoe T, Island DP, Ney RL, Liddle GW. An effect of o,p'-DDD on the extra-adrenal metabolism of cortisol in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1964 Dec;24:1303-11.
10. Meikle AW, Tyler FH. Potency and duration of action of glucocorticoids. Effects of hydrocortisone, prednisone, and dexamethasone on human pituitary-adrenal function. *Am J Med.* 1977 Aug;63(2):200-7.
11. Liddle GW. Studies of structure-function relationships of steroids. II. The 6 $\alpha$ -methylcorticosteroids. *Metabolism.* 1958 Jul;7(4 Pt 2):405-15.
12. Yamada S, Iwai K. Induction of hepatic cortisol-6-hydroxylase by rifampicin. *Lancet.* 1976 Aug;2(7981):366-7.
13. Yokoyama H, Takabatake T, Takaeda M, Wada T, Naito T, Ikeda K, et al. Up-regulated MHC-class II expression and gamma-IFN and soluble IL-2R in lupus nephritis. *Kidney Int.* 1992 Sep;42(3):755-63.
14. Buttgereit F, Wehling M, Burmester GR. A new hypothesis of modular glucocorticoid actions. *Arthritis Rheum.* 1998 May;41(5):761-7.
15. Furst DF, Saag KG. Glucocorticoid withdrawal. 2006. In: UpToDate Inc. [database on the Internet]. Waltham (MA); 2010 [cited 2010 Sep 3]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/glucocorticoid-withdrawal>. subscription required to view
16. Richter B, Neises G, Clar C. Glucocorticoid withdrawal schemes in chronic medical disorders. A systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002 Sep;31(3):751-78.
17. Berger JR. Neurosyphilis in HIV-infected patients. *Am J Med.* 1993 Dec;95(6):664.

# Antibioticoprofilaxia Cirúrgica em Pacientes Alérgicos a Cefalosporinas: Clindamicina e Gentamicina

Patrícia Medeiros de Souza<sup>1</sup>  
Haline Reis de Oliveira<sup>2</sup>  
Nathália de Vargas Haar<sup>2</sup>  
Felipe Perna Santos<sup>2</sup>  
Ana Tereza Silva Gonçalves<sup>3</sup>  
Neiza Freire Veleda<sup>3</sup>  
Rodolfo Corrêa<sup>3</sup>

## Introdução

As infecções em sítio cirúrgico constituem uma das maiores causas de mortalidade pós-cirúrgica.<sup>1</sup> A profilaxia dessas infecções é de fundamental importância para diminuir gastos e evitar maiores complicações.<sup>2</sup>

O fármaco de escolha para profilaxia de cirurgias limpas é a cefazolina, uma cefalosporina de 1ª geração com espectro de ação que cobre cocos aeróbios gram-positivos e *S. aureus* produtor de penicilinase.<sup>3</sup> As reações alérgicas mais comuns causadas pelas cefalosporinas são erupções maculopapulares na pele, teste de Coomb's positivo e febre, enquanto urticária, eosinofilia e anafilaxia são menos comuns.<sup>3</sup>

Alternativas para o uso de cefalosporinas em paciente alérgicos incluem clindamicina associada à gentamicina ou, vancomicina intravenosa, ciprofloxacina, levofloxacina ou aztreonam.<sup>4</sup>

A clindamicina, indicada em infecções causadas por bactérias gram-positivas e anaeróbias, é utilizada, por exemplo, como profilaxia para endocardite bacteriana em pacientes alérgicos a penicilina.<sup>5</sup> A gentamicina é um aminoglicosídeo utilizado em infecções hospitalares graves causadas por bacilos gram-negativos e *Enterococcus sp.*<sup>5</sup>

## Revisão Bibliográfica

Pessoas alérgicas a penicilina tem um risco de 0,17 a 8,4% de apresentarem reação alérgica a cefalosporina.<sup>4</sup> Em um estudo de coorte Miguel et al, avaliou o risco de alergia à cefalosporina em pacientes com histórico de alergia a penicilina com teste dérmico a penicilina positivo ou negativo.<sup>6</sup> Os resultados mostraram que 5 dos 85 pacientes (6%) com reação dérmica positiva a penicilina também apresentaram reações adversas a cefalosporina enquanto 5 dos 726 pacientes (0,7%) com teste dérmico negativo apresentaram algum grau de reação.<sup>6</sup>

Em alérgicos a cefalosporinas recomenda-se como antibioticoprofilaxia cirúrgica a associação entre clindamicina (600-900 mg) e outro antibiótico com

---

<sup>1</sup> Doutora em Farmacologia, professora adjunta do Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

<sup>2</sup> Graduando em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

<sup>3</sup> Farmacêutico e aluno do Curso de Especialização em Farmacologia Clínica da Universidade de Brasília. Revisor de conteúdo.

atividade antimicrobiana sobre bactérias gram-negativas, como a gentamicina.<sup>7</sup> A profilaxia adequada é particularmente importante para pacientes submetidos a cirurgias colorretais ou vasculares que envolvem grandes incisões cirúrgicas.<sup>4</sup>

A clindamicina é um dos antibióticos com maior atividade antimicrobiana sobre anaeróbios que exercem papel fundamental nas infecções associadas ao aborto séptico, que constituem infecções ginecológicas e obstétricas.<sup>8</sup> Um estudo duplo cego randomizado comparou a clindamicina como monoterapia com um esquema terapêutico com espectro que cobria anaeróbios e aeróbios gram-negativos.<sup>8</sup> O grupo tratado somente com clindamicina apresentou taxas significativamente altas de complicações causadas por infecções relacionadas a bactérias gram-negativas.<sup>8</sup>

A associação de clindamicina e gentamicina também são indicadas para a profilaxia de cesárea. Recomenda-se o uso de clindamicina (600 mg) associada à gentamicina (1,5 mg/kg) por via intravenosa que garante uma ampla cobertura.<sup>9</sup> O uso da clindamicina como monoterapia é uma alternativa, entretanto, o seu espectro de ação antimicrobiana é mais estreito e as taxas de infecção são mais altas.<sup>10,11</sup> A clindamicina não é tipicamente ativa sobre enterococos, *Mycoplasma pneumoniae*, e bacilos aeróbios gram-negativos.<sup>4</sup>

Para evitar complicações infecciosas após colecistectomia e cirurgias genitourinárias, uma profilaxia adequada com clindamicina e gentamicina são necessárias nos pacientes com alergia severa a cefalosporina.<sup>12</sup> A dose combinada deve ser gentamicina (5 mg/kg) IV a cada 24 horas e clindamicina (600 mg) intravenosa a cada 6 horas.<sup>12</sup> Essa associação de antibióticos garante cobertura para os microorganismos presentes na região da vesícula biliar, causadores de maior preocupação, que incluem bactérias entéricas gram-negativas, anaeróbios, e *S. enterococcus*, também sobre outras como *Escherichia coli*, *Klebsiella*, e *Proteus*.<sup>13,14</sup> Na suspeita de infecção em coleções abdominais, a profilaxia em alérgicos também é a combinação de clindamicina e gentamicina.<sup>14</sup>

Segundo as recomendações do *Surgical Infection Prevention Guideline Writers Workgroup*, em caso de alergia a beta-lactâmicos, a profilaxia em cirurgias abdominais ou histerectomia vaginal, e colorretal deve ser realizada com associação de clindamicina e gentamicina.<sup>11</sup>

Vários estudos de profilaxia de cirurgias limpo-contaminadas de cabeça e pescoço demonstraram redução dos níveis de contaminação em 10% com o uso de clindamicina combinada a gentamicina.<sup>15,16</sup> Um ensaio clínico prospectivo e duplo-cego, com 159 pacientes randomizados que receberam clindamicina-gentamicina, amoxicilina-clavulanato e cefazolina avaliou a efetividade na profilaxia desses três esquemas terapêuticos em cirurgias limpo-contaminadas de cabeça e pescoço.<sup>17</sup> A taxa de infecção dos pacientes foi de 23%: 21,2% no grupo que recebeu clindamicina-gentamicina, 22,8% no grupo da amoxicilina-clavulanato e 26% naqueles tratados apenas com cefazolina, demonstrando eficácia profilática semelhante nos três grupos de pacientes.<sup>17</sup>

## Conclusão

A antibioticoprofilaxia cirúrgica adequada é essencial para evitar complicações pós-cirúrgicas e maiores danos à saúde. A associação de clindamicina com gentamicina constitui o esquema terapêutico indicado para pacientes que apresentam alergia a cefalosporinas. Vários estudos mostraram que a efetividade desse esquema é semelhante à efetividade da cefazolina, que constitui o fármaco de

escolha para a profilaxia de cirurgias limpo-contaminadas, justificando sua recomendação de uso nesses pacientes.

## Referências

1. Dimick JB, Chen SL, Taheri PA, Henderson WG, Khuri SF, Campbell DA Jr. Hospital cost associated with surgical complications: a report from the private-sector National Surgical Quality Improvement Program. *J Am Coll Surg*. 2004 Oct;199(4):531-7.
2. Bratzler DW, Hunt DR. The surgical infection prevention and surgical care improvement projects: national initiatives to improve outcomes for patients having surgery. *Clin Infect Dis*. 2006 Aug 1;43(3):322-30.
3. Madaan A, Li JT. Cephalosporin allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004 Aug;24(3):463-76.
4. UpToDate Inc. [database on the Internet]. Waltham (MA); 2010 [cited 2010 Nov 12]. Available from: <http://www.uptodate.com>. subscription required to view.
5. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Farmacêuticos. Formulário Terapêutico Nacional: Rename 2008. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
6. Park MA, Koch CA, Klemawesch P, Joshi A, Li JT. Increased adverse drug reactions to cephalosporins in penicillin allergy patients with positive penicillin skin test. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;153(3):268-73.
7. Bolon MK, Morlote M, Weber SG, Koplan B, Carmeli Y, Wright SB. Glycopeptides are no more effective than beta-lactam agents for prevention of surgical site infection after cardiac surgery: A meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004 May 15;38(10):1357-63.
8. Chow AW, Marshall JR, Guze LB. A double-blind comparison of clindamycin with penicillin plus chloramphenicol in treatment of septic abortion. *J Infect Dis*. 1977 Mar;135 Suppl:S35-9.
9. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin No. 104: antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures. *Obstet Gynecol*. 2009 May;113(5):1180-9.
10. Cecatti JG. Antibiotic prophylaxis for caesarean section: RHL commentary (last revised: 18 January 2005). The WHO Reproductive Health Library; Geneva: World Health Organization.
11. Bratzler DW, Houck PM; Surgical Infection Prevention Guideline Writers Workgroup. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the national surgical infection prevention project. *Am J Surg*. 2005 Apr;189(4):395-404.
12. Clark CD, Picus D, Dunagan WC. Bloodstream infections after interventional procedures in the biliary tract. *Radiology*. 1994 May;191(2):495-9.
13. McDermott VG, Schuster MG, Smith TP. Antibiotic prophylaxis in vascular and interventional radiology. *AJR Am J Roentgenol*. 1997 Jul;169(1):31-8.

14. Lorber B, Swenson RM. The bacteriology of intra-abdominal infections. *J Infect Dis.* 1977 Mar;135 Suppl:S40-5.
15. Johnson JT, Myers EN, Thearle PB, Sigler BA, Schramm VL Jr. Antimicrobial prophylaxis for contaminated head and neck surgery. *Laryngoscope.* 1984 Jan;94(1):46-51.
16. Brand B, Johnson JT, Myers EN, Thearle PB, Sigler BA. Prophylactic perioperative antibiotics in contaminated head and neck surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1982 May-Jun;90(3 Pt 1):315-8.
17. Rodrigo JP, Alvarez JC, Gómez JR, Suárez C, Fernández JA, Martínez JA. Comparison of three prophylactic antibiotic regimens in clean-contaminated head and neck surgery. *Head Neck.* 1997 May;19(3):188-93.

# Análise da Efetividade de Anestésicos que Podem ser Utilizados no Parto. Risco-Benefício

Patrícia Medeiros de Souza<sup>1</sup>  
Hevelly Hydeko Hashimoto<sup>2</sup>  
Luiz Geraldo Araújo<sup>2</sup>  
Pedro Luis Silva Pereira<sup>2</sup>  
Ana Tereza Silva Gonçalves<sup>3</sup>  
Neiza Freire Veleda<sup>3</sup>  
Rodolfo Corrêa<sup>3</sup>  
Ana Carolina de Oliveira<sup>4</sup>  
Silândia Amaral da Silva Freitas<sup>5</sup>

## Introdução

Os estímulos dolorosos causados pelas contrações uterinas e dilatações endocervicais são altamente complexos, sendo influenciado por questões sociais, emocionais, culturais e são únicos para cada parturiente. A analgesia é fundamental para o controle da dor. Os anestésicos modificam a sensação de dor por inibirem a condutância nervosa dos estímulos ou inibindo a transmissão sináptica a nível central<sup>1</sup>.

Podem ser utilizadas anestésias locais/sistêmicas no parto, sendo que essas últimas devem ser evitadas devido as dificuldades inerentes a preparação do paciente para recebimento da anestesia e o risco da intubação<sup>2</sup>. Além disso, a anestesia local apresenta um bom controle da dor sem os feitos adversos dos fármacos de uso sistêmico<sup>4</sup> e preserva a consciência da parturiente<sup>3</sup>.

No caso das anestésias locais, os agentes mais comumente utilizados são a lidocaína, rupivacaína e bupivacaína. A administração desses agentes deve ser monitorada devido aos efeitos adversos na mãe, principalmente, a toxicidade cardiovascular (hipotensão e arritmias) e toxicidade no Sistema Nervoso Central (vertigens e convulsões). A anestesia local mais utilizada em obstetrícia é a epidural, pois pode ser aplicada tanto nos casos de partos vaginais quanto de cesárea mostrando-se efetividade tanto no parto normal como na cesárea.<sup>2</sup> Apesar de não haver aumento significativo da concentração de anestésico no sangue em anestésias locais, as mudanças fisiológicas e bioquímicas acima citadas que ocorrem na mãe, podem afetar o bebê indiretamente causando hipóxia e acidose metabólica<sup>4</sup>. Portanto deve haver monitoramento durante todo o parto e pessoal capacitado para o manejo de situações emergenciais.

---

<sup>1</sup> Doutora em Farmacologia, professora adjunta do Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

<sup>2</sup> Graduando em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

<sup>3</sup> Farmacêutico e aluno do Curso de Especialização em Farmacologia Clínica da Universidade de Brasília. Revisor de conteúdo.

<sup>4</sup> Médica, residente em Ginecologia e Obstetrícia pelo Hospital Universitário de Brasília.

<sup>5</sup> Médica Ginecologista e Obstetra do Hospital Universitário de Brasília.

## Comparação entre os medicamentos

A Bupivacaína é uma mistura a racêmica, em que 50% dos isômeros são S e 50% são R. Os isômeros R são os responsáveis pelos efeitos tóxicos cardíacos e neurais<sup>5</sup>, porém um estudo clínico prospectivo mostrou que a Bupivacaína composta de 75% do isômero S e 25% de R não mostrou diferenças estatísticas quando comparada com a Rupivacaína<sup>5</sup>. A Bupivacaína apresenta-se em solução injetável 0,25% (2,5mg/mL) e 0,5 % (5mg/mL)<sup>5,6</sup> sendo empregada na obstetrícia como anestésico local e na analgesia epidural contínua no parto. Durante seu uso em anestesia espinal foram relatados casos de parada cardíaca materna de difícil recuperação. A preparação usada em cesarianas é associada com glicose (hiperbárica), e tende a manter o anestésico em porções mais descendentes do saco dural<sup>5</sup>. O mecanismo de ação se baseia na diminuição da permeabilidade de íons de sódio na membrana, o que resulta na despolarização induzindo o bloqueio da condução e iniciação do impulso nervoso<sup>7</sup>. Quando em dose elevada, durante o terceiro trimestre, pode ocasionar depressão respiratória, hipotonia e bradicardia neonatal. É contra-indicada em casos de anestesia de bloqueio paracervical em obstetrícia; anestesia espinal ou epidural em paciente desidratado ou hipovolêmico; anestesia intravenosa regional (Bloqueio de Bier); hemorragia ou anemia grave<sup>8</sup>. Não se deve usar solução a 0,75% em obstetrícia por estar associada à parada cardíaca logo após a anestesia. Soluções contendo conservantes não devem ser usadas no bloqueio epidural ou caudal e, também, não devem ser utilizadas em anestesia espinal, epidural ou em anestesia regional intravenosa. Os principais efeitos adversos vistos são hipotensão, bradicardia, palpitação, arritmia, parada cardíaca, parestesia, náusea, vômito, incontinência fecal, apnéia e hipoventilação<sup>6,7</sup>. Sua principal limitação no uso em partos é o bloqueio motor que diminui a movimentação materna podendo assim prolongar o trabalho de parto<sup>5</sup>. Categoria de risco na gravidez (FDA): C. Existem os seguintes esquemas de administração para analgesia de parto: de 10 a 15 mg/hora de solução a 0,25% ou 0,5%, sendo que o máximo é de 2 mg/kg até 4 horas. A dose máxima segura em adultos ou crianças é de 1,5 mg/kg. Os principais parâmetros farmacocinéticos que devem ser analisados são: início da ação está em 15 a 30 minutos; duração da ação: 3 a 7 horas; meia-vida: 1,5 a 5,5 horas (adultos). Metabolismo: hepático. Excreção: renal (5% em forma inalterada). Deve ser armazenado em temperatura entre 15 e 30° C<sup>6</sup>.

Dentre os outros componentes dessa classe tem-se a Rupivacaína, que foi desenvolvida devido aos efeitos adversos da Bupivacaina. Ela é menos tóxica para o sistema cardiovascular e produz um menor bloqueio motor por apresentar baixa seletividade às fibras sensoriais. Já a Levobupivacaina é um isômero levógiro da Bupivacaina que é menos cardiotóxico por não agir diretamente no coração e por demonstrar alta ligação à proteína plasmática. Estudo mostrou que a Rupivacaina aboliu a dor sem induzir o bloqueio motor, além de se observar um melhor escore do índice e de capacidade adaptativa e neurológica<sup>8</sup>.

Para analgesia do parto epidural, os adjuvantes mais usados são as soluções lipídicas de derivados de opióides que são o sulfentanil e fentanil<sup>5</sup>.

O Sulfentanil é um opióide adjuvante usado para manter a anestesia geral, analgesia epidural em conjunto com a anestesia local<sup>7</sup>. Esta associação demonstra um efeito sinérgico que permite melhor qualidade de analgesia com menor incidência de efeitos adversos, o que reflete na diminuição da incidência do bloqueio motor e do parto instrumental<sup>5,9</sup>. Um estudo demonstrou que a associação do Sulfentanil com 2,5µg de Bupivacaina isobárica reduz a dose necessária de

Sulfentanil para a analgesia, de 10 para 2,5µg no espaço subaracnóide. Isso diminuiria os efeitos adversos, como a intensidade do prurido sem diminuir a analgesia<sup>5</sup>. Para analgesia epidural a dose varia de 10 a 15 µg associado a 10mL de Bupivacaína a 0,125% com ou sem o uso de epinefrina. Essa administração pode se repetir em um intervalo maior ou igual a 1 hora por até 2 doses. Os principais efeitos adversos são: prurido em 25% dos casos de anestesia epidural; bradicardia; hipotensão; náusea e vômito<sup>5</sup>. O fator de risco para grávidas (FDA): C/D dependendo do uso prolongado e de altas doses<sup>3,10</sup>. Estudos em animais mostraram que o uso IV por um período de 10 e 30 dias provocou a morte dos embriões. Não se observaram evidências quanto aos seus efeitos teratogênicos. Porém o uso de Sulfentanil com Bupivacaína, na anestesia epidural, associada ou não com a epinefrina é indicado em trabalho de parto. Seu mecanismo de ação baseia-se na ligação aos receptores opióides do SNC que promovem a abertura dos canais de potássio e inibem os de cálcio, promovendo o bloqueio da propagação da dor. O pico de ação na anestesia epidural é de 10 minutos<sup>10</sup> o que caracteriza seu uso em analgesia de parto<sup>11</sup>, enquanto que sua duração é de 1,7 horas na dose de 10-15µg associado à Bupivacaína na anestesia epidural. O metabolismo é hepático e a excreção é renal<sup>10</sup>.

Fentanil é analgésico opióide com uso reservado como coadjuvante de anestesia. Quando utilizado no terceiro trimestre pode levar a depressão respiratória do neonato, síndrome de abstinência em neonatos de mães dependentes, estase gástrica e risco de pneumonia inalatória durante o trabalho de parto, risco de depressão respiratória e sedação para o lactente. Comparativamente o Sulfentanil tem duração de ação menor e ausência de analgesia pós-operatória, o que, em alguns casos, pode representar uma desvantagem. A dose de 25µg de Fentanil é adicionada à Bupivacaína durante anestesia epidural. Os aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes: início de efeito: 7 a 8 minutos (intramuscular), 1 a 2 minutos (intravenosa); pico de efeito entre 20 a 30 minutos; duração de efeito: 1 a 2 horas (intramuscular), 30 a 60 minutos (intravenosa); metabolismo hepático e excreção renal e fecal. Seus principais efeitos adversos são: prurido, edema periférico, taquicardia, desidratação, perda de peso, dor abdominal, constipação, diarreia, perda de apetite, náusea e vômitos<sup>10</sup>.

## Considerações Finais

Levando-se em consideração as informações e os estudos analisados pode-se concluir que a melhor associação de anestésicos para a anestesia epidural seria a **rupivacaína com o Sulfentanil**. A troca da Bupivacaína por Rupivacaína melhora a questão do bloqueio motor muito visto nas anestésias com a Bupivacaína que prolonga o trabalho de parto e aumenta as chances de necessidade de parto instrumental. Além disso, como dito anteriormente, a associação do Sulfentanil diminui a dose da Rupivacaína sem interferir na duração do efeito anestésico, consequentemente diminuindo os efeitos adversos do anestésico local. Em termos financeiros os anestésicos utilizados apresentam preços equivalentes além de estarem todos disponíveis no almoxarifado do Hospital Universitário de Brasília (HUB), conforme especificado na Tabela abaixo:

Tabela - Preço dos anestésicos usados em obstetrícia obtidos pelo pregão eletrônico do Hospital Universitário de Brasília – HUB

<b>Preço dos anestésicos usados em obstetrícia obtidos pelo pregão eletrônico do Hospital Universitário de Brasília – HUB</b>			
<b>Medicamento</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Preço da dose</b>	<b>Pregão</b>
Bupivacaína + epinefrina	Frasco ampola	R\$ 5,15	392/09
Bupivacaína hiperbárica	Ampola	R\$ 2,20	392/09
Bupivacaína	Frasco Ampola	R\$ 5,00	392/09
Rupivacaína(10mg/ml)	Ampola	R\$ 5,10	392/09
Rupivacaína (7,5mg/ml)	Ampola	R\$ 5,00	392/09
Sulfentanil 50µg/ml	Ampola	R\$ 6,04	292/10
Fentanil 50µg/ml	Ampola (2ml)	R\$ 0,70	392/09
Fentanil 50µg/ml	Ampola (5ml)	R\$ 1,00	392/09

## Referências

1. Habg HP, Dale MM, Ritter JM. Farmacologia. 3ª ed. Rio de Janeiro(RJ): Guanabara Koogan; 1995.
2. Obstetrical anesthesia. In: Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Gilstrap L, Wenstrom K. Williams obstetrics. 22 ed. New York (NY): McGRAW-HILL; 2005. p. 473-94.
3. Freitas F, Martins-Costa SH, Ramos JGL, Magalhães JA. Rotinas em Obstetrícia. 4ª ed. Porto Alegre (RS): Artmed; 2001.
4. Reynolds, F. Maternal analgesia, anaesthesia and the fetus. Anaesthesia & intensive care medicine. 2004 Jul;5(7):222-5
5. Glaser C, Marhofer P, Zimpfer G, Heinz MT, Sitzwohl C, Kapral S, et al. Levobupivacaine versus racemic bupivacaine for spinal anesthesia. Anesth Analg. 2002 Jan;94(1):194-8.
6. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Farmacêuticos. Formulário Terapêutico Nacional: Rename 2008. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
7. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance L. Drug Information Handbook. 19th ed. Ohio: Lexi-Comp; 2010.
8. Nakamura G, Castiglia YMM, Nascimento Jr P, Rugollo LMSS. Bupivacaina, ropivacaina, levobupivacaina em analgesia e anestesia de parto. repercussões materno-fetais. Rev Bras Anesthesiol. 2000 Mar;60(2):105-11.
9. Yamaguchi ET, Carvalho JCA, Fonseca US, Hirahara JT, Cardoso MMSC. Sufentanil subaracnóideo associado à bupiva-sufentanil subaracnóideo associado à bupivacaína hiperbárica para analgesia de parto: é possível reduzir a dose do opióide. Rev Bras Anesthesiol. 2004 Mar;54(2):145-52.

10. UpToDate Inc. [database on the Internet]. Waltham (MA); 2010 [cited 2010 Nov 03]. Available from: <http://www.uptodate.com>. subscription required to view.
11. Campbell DC, Camann WR, Datta S. The addition of bupivacaine to intrathecal sufentanil for labor analgesia. *Anesth Analg*. 1995 Aug;81(2):305-9.

## **Analgesia no Pós-Parto**

Patrícia Medeiros de Souza<sup>1</sup>  
Kristiana Murad<sup>2</sup>  
Ana Tereza Silva Gonçalves<sup>3</sup>  
Neiza Freire Veleda<sup>3</sup>  
Rodolfo Corrêa<sup>3</sup>  
Ana Carolina de Oliveira<sup>4</sup>  
Silândia Amaral da Silva Freitas<sup>5</sup>

### **Associação Opióides e Aines na Dor Pós-Parto**

Dois componentes estão envolvidos na origem da dor no pós-parto: dor somática por causa da incisão e dor visceral devido às contrações uterinas. A transmissão da dor se dá por diferentes mecanismos, o que justifica a diferença na resposta para diferentes analgésicos. No pós-operatório, a dor é bem controlada por opióides em situação de repouso, porém, a dor induzida por movimento geralmente requer maiores doses de opióides para seu controle. É possível também, associar analgésicos que atuem por diferentes mecanismos de ação e desta forma, reduzir a dose de opióide necessária bem como seus efeitos adversos.<sup>1</sup>

#### Conclusão:

A associação de um fármaco opióide e um não opióide são indicados para diminuir os efeitos adversos dos opióides.

### **Compatibilidade Paracetamol e Amamentação**

A passagem do paracetamol para o leite materno é muito pequena mesmo que mãe tome a dose máxima diária recomendada (4g) apenas 5 % da dose terapêutica (60mg/kg/dia) passa para o leite. O lactente tem enzimas ativas para metabolização do paracetamol.<sup>2</sup>

#### Conclusão:

Devido a baixa exposição do lactente ao paracetamol e a capacidade de metabolização do lactente ao medicamento, faz com o mesmo possa ser considerado seguro para utilização no pós-parto.

### **Utilização do Tenoxicam na Dor Pós-Parto**

O tenoxicam é um antiinflamatório não-esteroidal com meia vida de eliminação longa (aproximadamente 70h em adultos) e há uma maior probabilidade

---

<sup>1</sup> Doutora em Farmacologia, professora adjunta do Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

<sup>2</sup> Graduanda em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

<sup>3</sup> Farmacêutico e aluno do Curso de Especialização em Farmacologia Clínica da Universidade de Brasília. Revisor de conteúdo.

<sup>4</sup> Médica, residente em Ginecologia e Obstetrícia pelo Hospital Universitário de Brasília.

<sup>5</sup> Médica Ginecologista e Obstetra do Hospital Universitário de Brasília.

de intoxicação do lactente.<sup>2</sup> Age inibindo as prostaglandinas constitutivas e as patológicas. Devido a inibição das prostaglandinas constitucionais apresenta efeitos adversos à nível renal, gastrointestinal e na agregação plaquetária. No rim causa vasoconstrição da arteríola aferente diminuindo a taxa de filtração glomerular<sup>3</sup>. A ocitocina também causa retenção urinária<sup>4</sup> havendo um sinergismo de efeito adverso na administração concomitante com a ocitocina.

#### Conclusão:

Devido à meia-vida longa de eliminação do tenoxicam (acima de 70h) e retenção urinária causada pelo tenoxicam e exacerbada pela utilização concomitante do tenoxicam e ocitocina deve-se utilizar este antiálgico como medicamento a critério médico se a analgesia não for possível com outros medicamentos.

### **Morfina e Amamentação**

A morfina é pouco excretada no leite (pico de concentração máxima no leite é de 500µg/L após 30 minutos da administração de 10mg IV e 5mg IM). A concentração de morfina no leite diminui rapidamente e pós 6h é inferior a 20µg/L.<sup>2</sup>

#### Conclusão:

A morfina pode ser utilizada na amamentação.

### **Meperidina e Amamentação**

A meperidina é conhecida nos Estados Unidos como petidina. A estrutura química da meperidina é similar a dos anestésicos locais. A meperidina é um analgésico de segunda escolha no tratamento de dor aguda moderada e o único analgésico para o tratamento de dor associada a calafrio. Pode ser utilizada no bloqueio neuronal periférico e intraarticular, epidural e na analgesia espinal. Os efeitos adversos da meperidina e do seu metabólito ativo a normeperidina inclui principalmente convulsões. Não deve ser utilizado na dor crônica. A *Agency for Health Care Policy and Research Clinical Practice Guideline* inclui a indicação da meperidina para o tratamento da dor aguda em adultos saudáveis e que não apresentem tolerância à opióides.<sup>2</sup> Encontra-se disponível no mercado desde 1942 com aprovação do FDA disponível em formulações oral e parenteral.

Em relação à farmacocinética, a meperidina se liga à proteína plasmática em torno de 65 a 75%, atravessa a placenta e passa para o leite. O seu metabólito é tão ativo quanto à meperidina aumentando o seu tempo de ação no organismo. Apesar destas contraindicações o Ministério da Saúde considera este fármaco como sendo seguro para utilização durante o período de amamentação.

#### Conclusão:

A utilização de meperidina na amamentação deve ser criteriosa levando-se em consideração o acúmulo do seu metabólito farmacologicamente ativo, a normeperidina, no lactente. O Ministério da Saúde considera seguro a sua utilização durante a amamentação.

## Dipirona

### Contraindicações:

- Paciente alérgico à dipirona ou a qualquer um dos componentes da formulação
- Paciente que apresente discrasias sanguíneas, função da medula óssea reduzida ou doenças do sistema de produção de células do sangue, porfiria (doença que afeta pele e cérebro)
- Crianças com menos de 3 meses de idade ou pesando menos de 5kg.<sup>5</sup>

### Precaução

- Deve ser administrada na fase aguda.<sup>5,6</sup>
- Cuidado se tiver alergia a corantes (tartrazina) ou conservantes (benzoatos).<sup>5,6</sup>

### Cuidados na Gravidez

- Pode ser utilizado na gravidez. Não pode ser utilizado no primeiro e no terceiro trimestre.<sup>5</sup>

### Cuidados na amamentação

- Pode ser utilizado na amamentação.

## Diclofenaco

Quando administrados por via oral, sem alimentos, Cataflam demora 1h para atingir o pico de concentração plasmática enquanto o Voltarem demora 2h<sup>7</sup>. A administração com alimentos pode retardar a absorção de 1h a 4.5h e diminuir a biodisponibilidade em até 20%; apesar disso, recomenda-se a administração com alimentos para reduzir a incidência de irritação gástrica. A meia-vida de eliminação do diclofenaco é de 2h<sup>8</sup> e não há formação de metabólitos ativos. Sua excreção no leite ocorre em quantidades muito reduzidas (por exemplo, a concentração detectada no leite de uma mulher tratada com 150mg/dia de diclofenaco foi de 100µg/L).<sup>3</sup>

Um estudo duplo-cego randomizado<sup>9</sup>, realizado com 120 mulheres que iriam passar por uma cirurgia cesareana de baixo-risco, comparou a analgesia de tramadol em associação com diclofenaco, tramadol com placebo, diclofenaco com placebo e placebo com placebo. (A analgesia de resgate foi feita com morfina 10mg IV). O grupo com a associação de diclofenaco e tramadol necessitou de menor dose total de resgate (28mg) e demorou mais tempo para solicitá-la (197min) do que os grupos com os medicamentos isolados e do que o grupo-placebo (38mg de morfina e 55min). O grupo do diclofenaco + placebo teve resultados melhores do que o do tramadol + placebo, uma vez que o primeiro grupo necessitou em média de 31mg de morfina e demorou cerca de 113min para solicitar a primeira dose de resgate, já o segundo, utilizou em média 35mg de morfina e demorou 48 minutos para solicitar a dose de resgate. Ainda que não seja adotada a associação do diclofenaco e do tramadol, o estudo anteriormente descrito demonstra a efetividade do diclofenaco como analgésico no pós-parto.

### Conclusão:

O diclofenaco é uma opção eficaz e mais segura, pois não possui metabólitos ativos e sua meia-vida de eliminação é curta (2h). A probabilidade dessa substância se acumular no leite materno e causar efeitos tóxicos no lactente é menor do que a do tenoxicam.

### **Efetividade da Morfina e Dipirona Administradas Via Oral no Pós- Parto**

Um estudo prospectivo aberto, comparando a analgesia de dipirona (VO) e de morfina (VO) no pós-parto, foi realizado com todas as mulheres que fizeram cesárea com analgesia epidural durante dois períodos consecutivos de 3 meses cada. Participaram do estudo 199 mulheres. O analgésico foi utilizado a critério médico. O esquema posológico nos 3 primeiros meses foi 1g de dipirona em intervalos de 4h e morfina (comprimido de 30mg, liberação imediata) como medicamento de resgate caso fosse necessária mais analgesia antes de se completar o intervalo de 4h da última dose administrada. As que participaram no segundo período do estudo receberam morfina (VO) como medicamento de escolha e dipirona como resgate. O total de doses administradas foi similar nos dois grupos e a maioria das mulheres solicitou a analgesia nas primeiras 24h após a cirurgia. A duração do efeito analgésico (tempo entre as duas doses administradas consecutivamente) foi maior no grupo da dipirona. O nível de satisfação foi relevante nos dois grupos sendo que o da dipirona apresentou a pontuação  $90 \pm 9,6$  e o da morfina apresentou a pontuação  $8,3 \pm 8,9$ .

### Conclusão:

Apesar de ser um estudo aberto, pôde-se identificar a efetividade no pós-parto tanto da dipirona quanto da morfina quando administradas por via oral o que possibilitaria a redução de custo do pós-operatório e simplificação dos procedimentos no pós-operatório. Sugere-se a utilização como primeira linha de analgésico da dipirona e a segunda linha a morfina a critério médico caso a paciente necessite de dose adicional de analgésico. Prefere-se a utilização de analgésico ao invés de antiálgico porque o primeiro age após a liberação das prostaglandinas primárias e bradicicina não havendo efeito adverso considerável à nível renal.

### **Referências**

1. Lavand´homme P. Postcesarean analgesia: effective strategies and association with chronic pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006 Jun;19(3):244-8.
2. Spigset O, Hägg S. Analgesics and breast-feeding – safety considerations. *Paediatr Drugs*. 2000 May-Jun;2(3):223-38.
3. Wannmacher L. Fármacos em gestação e lactação. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, editores. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapia racional*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
4. World Health Organization. *WHO model formulary 2008*. Geneva; 2009.
5. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Farmacêuticos. *Formulário Terapêutico Nacional: Rename 2008*. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.

6. Anvisa. Bulário eletrônico [Internet]. Brasília; c2008 [citado 2010 Nov 7]. Disponível em: <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/default.asp>
7. Diclofenac. In: UpToDate Inc. [database on the Internet]. Waltham (MA); 2010 [cited 2010 Nov 7]. Available from: <http://www.uptodate.com>. subscription required to view.
8. Klasco RK, editor. Martindale: the extra pharmacopeia [Database on the Internet]. Greenwood Village (CO): Thomson MICROMEDEX; 1974-2010 [cited 2010 Nov 7]. Available from: <http://www.thomsonhc.com>. subscription required to view.
9. Wilder-Smith CH, Hill L, Dyer RA, Torr G, Coetzee E. Postoperative sensitization and pain after cesarean delivery and the effects of single in doses of tramadol and diclofenac alone and in combination. *Anesth Analg*. 2003 Aug;97(2):526-33.

# Comparativo de Efetividade da Meperedina e Morfina: Utilização no Pós-Parto

Patrícia Medeiros de Souza<sup>1</sup>  
Kristiana Murad<sup>2</sup>  
Ana Tereza Silva Gonçalves<sup>3</sup>  
Neiza Freire Veleda<sup>3</sup>  
Rodolfo Corrêa<sup>3</sup>  
Ana Carolina de Oliveira<sup>4</sup>  
Silândia Amaral da Silva Freitas<sup>5</sup>

## Morfina

A morfina é pouco excretada no leite (pico de concentração máxima no leite é de 500µg/L após 30 minutos da administração de 10mg IV e 5mg IM). A concentração de morfina no leite diminui rapidamente e após 6h é inferior a 20µg/L.<sup>1</sup>

Baka et al.<sup>2</sup> investigaram a quantidade de morfina e de seu metabólito ativo (morfina 6-glucoronide > M6G) no plasma e no leite materno de sete pacientes que passaram por cirurgia cesariana. Cada paciente recebeu dose inicial de 4mg morfina e titularam a dose até que o nível de dor na escala usada (escala de analogia visual de dor de 10cm; sendo 0cm = ausência de dor e 10cm a dor de maior intensidade) fosse inferior a 3cm. A dose cumulativa para atingir o nível de satisfação de dor das pacientes foi de 0,58 ± 0,07mg/kg durante as primeiras 24h e de 0,17 ± 0,06mg/kg no período de 24h seguinte. As amostras foram feitas nos intervalos de 0h, 12, 24h, 36h e 48h após a titulação inicial de morfina. As concentrações encontradas no plasma materno e no leite materno se encontram resumidas na Tabela 1.

Tabela 1 - Resumo dos resultados obtidos

	Morfina		M6G	
	1º período (24h)	2º período (24h)	1º período (24h)	2º período (24h)
Concentração no plasma materno	< 1 a 170ng/mL	< 1 a 274ng/mL	< 5 a 559ng/mL	< 5 a 974ng/mL
Concentração no leite materno	< 1 a 37ng/mL	< 1 a 48ng/mL	< 5 a 1084ng/mL	< 5 a 816ng/mL

Fonte: Baka et al.<sup>2</sup>

A biodisponibilidade oral da morfina é de apenas 20 a 30% e a concentração do seu metabólito no leite é considerada compatível com a amamentação.

<sup>1</sup> Doutora em Farmacologia, professora adjunta do Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

<sup>2</sup> Graduada em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

<sup>3</sup> Farmacêutico e aluno do Curso de Especialização em Farmacologia Clínica da Universidade de Brasília. Revisor de conteúdo.

<sup>4</sup> Médica, residente em Ginecologia e Obstetrícia pelo Hospital Universitário de Brasília.

<sup>5</sup> Médica Ginecologista e Obstetra do Hospital Universitário de Brasília.

A morfina possui maior poder de analgesia e provoca menor sedação na mãe do que a meperidina facilitando sua interação com o bebê.<sup>3,4</sup>

#### Conclusão:

Segundo este estudo a meperidina pode ser substituída pela morfina como analgésico no pós-parto.

#### **Meperidina**

A meperidina é metabolizada em normeperidina cuja meia vida é longa no neonato (15-23h)<sup>5</sup> o que pode fazer com que a dose excretada para o leite se acumule no lactente causando efeitos adversos como depressão comportamental<sup>1</sup> e dificuldade de sucção do leite<sup>6</sup>. Isso tem sido demonstrado em diversos estudos<sup>7,8,9</sup>.

Quando a meperidina é usada até uma hora antes do parto a quantidade de meperidina que passa para o feto possui efeitos insignificantes. Não deve ser administrado 3h antes do parto porque pode ocorrer acúmulo no bebê de normeperidina, seu metabólito ativo que causa convulsão.<sup>5</sup> Dessa forma, é possível usar a meperidina até uma hora antes do parto, porém deve-se evitar o seu uso para controle da dor no pós-operatório.

#### Conclusão:

A utilização de meperidina na amamentação deve ser criteriosa levando-se em consideração o acúmulo do seu metabólito farmacologicamente ativo, a normeperidina, no lactente.

#### **Referências**

1. Spigset O, Hägg S. Analgesics and breast-feeding – safety considerations. *Paediatr Drugs*. 2000 May-Jun;2(3):223-38.
2. Baka NE, Bayoumeu F, Boutroy MJ, Laxenaire MC. Colostrum morphine concentrations during postcesarean intravenous patient-controlled. *Anesth Analg*. 2002 Jan;94(1):184-7.
3. Yost NP, Bloom SL, Sibley MK, Lo NY, McIntire DD, Leveno KJ. A hospital-sponsored quality improvement study of pain management after cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 May;190(5):1341-6.
4. Lavand´homme P. Postcesarean analgesia: effective strategies and association with chronic pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006 Jun;19(3):244-8.
5. Bricker L, Lavender T. Parenteral opioids for pain relief: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 May;186(5 Suppl Nature):S94-109.
6. McDonnell NJ, Keating ML, Muchatuta NA, Pavy TJG, Paech MJ. Analgesia after caesarean delivery. *Anaesth Intensive Care*. 2009 Jul;37(4):539-51.
7. Wittels B, Glosten B, Faure EA, Moawad AH, Ismail M, Hibbard J, et al. Postcesarean analgesia with both epidural morphine and intravenous patient-controlled analgesia: neurobehavioral outcomes among nursing neonates. *Anesth Analg*. 1997 Sep;85(3):600-6.

8. Golub MS. Labor analgesia and infant brain development. *Pharmacol Biochem Behav.* 1996 Dec;55(4):619-28.
9. Wittels B, Scott DT, Sinatra RS. Exogenous opioids in human breast milk and acute neonatal neurobehavior: a preliminary study. *Anesthesiology.* 1990 Nov;73(5):864-9.

# Metoclopramida na Cesária e Pós-Parto

Patrícia Medeiros de Souza<sup>1</sup>  
Kristiana Murad<sup>2</sup>  
Ana Tereza Silva Gonçalves<sup>3</sup>  
Neiza Freire Veleda<sup>3</sup>  
Rodolfo Corrêa<sup>3</sup>  
Ana Carolina de Oliveira<sup>4</sup>  
Silândia Amaral da Silva Freitas<sup>5</sup>

## Mecanismo de Ação da Metoclopramida

A Metoclopramida é uma benzamida que atua antagonizando os receptores de dopamina na zona de quimiorreceptores de disparo. Atua no tônus do esfíncter esofágico baixo e, em altas doses antagoniza os receptores serotoninérgicos 5HT-3.<sup>1</sup>

A literatura sobre anestesia obstétrica tem relatado eficácia da metoclopramida na prevenção de náusea e vômito.<sup>1</sup> Além disso tem sido demonstrado que a Metoclopramida, estimula a liberação de prolactina, sendo indicada para mães que tenham pouco leite e necessitem induzir sua produção.<sup>2</sup>

## Usos

### Profilaxia de náusea e vômito

Em estudo duplo cego randomizado realizado com 164 pacientes com anestesia epidural e cesárea não emergente comparou-se a efetividade da metoclopramida com a ondansetrona e placebo na profilaxia de náusea e vômito em pacientes que seriam submetidas à cesariana. Três grupos foram divididos e foi administrado via intravenosa 4mg de ondansetrona ou 10mg de metoclopramida ou 10mL de solução salina no momento do clampeamento do cordão umbilical. Com anestesia epidural demonstrou-se que a ondansetrona é mais efetiva do que a metoclopramida como antiemético. No período intra-operatório, classifica-se como resposta principal a frequência de êmese: até um episódio de náusea, nenhum episódio de vômito e sem necessidade de dose de resgate. A efetividade na resposta principal da ondansetrona foi de 87%, da metoclopramida de 73% e do grupo controle de 47%.<sup>3</sup>

A resposta completa foi definida como nenhum episódio de náusea ou de vômito e nenhuma utilização de medicamentos antieméticos no período de 24h. A efetividade da ondansetrona foi de 74% quando comparados aos 49% da Metoclopramida e do placebo 29%.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Doutora em Farmacologia, professora adjunta do Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

<sup>2</sup> Graduanda em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

<sup>3</sup> Farmacêutico e aluno do Curso de Especialização em Farmacologia Clínica da Universidade de Brasília. Revisor de conteúdo.

<sup>4</sup> Médica, residente em Ginecologia e Obstetrícia pelo Hospital Universitário de Brasília.

<sup>5</sup> Médica Ginecologista e Obstetra do Hospital Universitário de Brasília.

Já no período de recuperação (24h após o parto) a frequência de resposta principal foi de 100% no grupo da ondansetrona e não houve diferença estatística significativa para o grupo da Metoclopramida. A resposta no grupo do placebo foi de 90%.<sup>3</sup>

- Dose: a administração de 0,15mg/Kg após clampeamento do cordão umbilical nas pacientes em cesárea com anestesia epidural reduz a náusea de 36% para 12% e vômito de 15% para 0% durante a operação. Ou 10mg antes da anestesia espinal - redução de náusea de 81% para 14% e de vômito de 43% para 5%.<sup>1</sup>

### Produção de leite - Galactogogo<sup>2</sup>

Há alguns estudos reportando o aumento da produção de leite materno com o uso de metoclopramida de 2 a 4 semanas após o parto<sup>2</sup>. Contudo, um estudo randomizado sobre a indução da produção de leite em mães que tiveram filhos prematuros com administração de metoclopramida nas primeiras 72hs após o parto mostrou que não houve diferença significativa no volume de leite produzindo e na duração da lactação entre o grupo tratado com metoclopramida e o controle.<sup>4</sup>

### **Conclusão**

A efetividade da ondansetrona é superior ao da Metoclopramida tanto na frequência de náusea principal como na total. Baseando-se neste estudo a utilização de antieméticos no pós-parto deve ficar à critério médico. O efeito adverso da metoclopramida como galactorréico pode ser considerado como ação farmacológica no pós-parto. Desta forma mesmo a efetividade da ondansetrona sendo maior do que a da Metoclopramida a equipe deve discutir os benefícios de utilização dos dois antieméticos. Caso a opção de analgésico seja a meperidina, a Metoclopramida potencializa a analgesia da meperidina diminuindo os efeitos adversos.<sup>5</sup> A administração dos antieméticos deve ser antes dos opióides objetivando efetividade dos mesmos e prevenção de náusea e vômito induzida pelo opióide. A metoclopramida deve ser administrada antes da anestesia.<sup>6,7</sup>

### **Referências**

1. Balki M, Carvalho JC. Intraoperative nausea and vomiting during cesarean section under regional anesthesia. *Int J Obstet Anesth.* 2005 Jul;14(3):230-41.
2. Lee K G. Lactation and drugs. *Paediatr child Health.* 2007 Feb;17(2):68-71.
3. Pan PH, Moore CH. Comparing the efficacy of prophylactic metoclopramide, ondansetron, and placebo in cesarean section patients given epidural anesthesia. *J Clin Anesth.* 2001 Sep;13(6):430-5.
4. Hansen WF, McAndrew S, Harris K, Zimmerman MB. Metoclopramide effect on breastfeeding the preterm infant: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2005 Feb;105(2):383-9.
5. Bricker L, Lavender T. Parenteral opioids for labor pain relief: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 May;186(5 Suppl Nature):S94-109.
6. World Health Organization. WHO model formulary 2008. Geneva; 2009.

7. Metoclopramide. In: UpToDate Inc. [database on the Internet]. Waltham (MA); 2010 [cited 2010 Oct 28]. Available from: <http://www.uptodate.com>. subscription required to view.

# Metoclopramida na Lactação

Patrícia Medeiros de Souza<sup>1</sup>  
Kristiana Murad<sup>2</sup>  
Ana Tereza Silva Gonçalves<sup>3</sup>  
Neiza Freire Veleda<sup>3</sup>  
Rodolfo Corrêa<sup>3</sup>  
Ana Carolina de Oliveira<sup>4</sup>  
Silândia Amaral da Silva Freitas<sup>5</sup>

## Farmacocinética e Segurança na Lactação

O tempo do início da ação após administração IV de 10-20mg de metoclopramida é de 1-3 minutos.<sup>1</sup>

A metoclopramida atravessa a placenta. As proporções de metoclopramida encontradas no cordão umbilical e no plasma materno após uso profilático durante a cesariana 0,57-0,84. Nenhum efeito adverso foi verificado no neonato considerando-se a pontuação de Apgar: ritmo cardíaco, pressão sanguínea sistólica e capacidade neurológica e adaptativa nas primeiras 24h de vida.<sup>1</sup>

Também ocorre sua excreção no leite materno. A Associação Americana de Pediatria (APA) classificou a metoclopramida como um medicamento que tem seus efeitos em lactentes desconhecido e isso deve ser levado em consideração. Aparentemente a metoclopramida não apresenta riscos para o lactente nas doses administradas para a mãe de 45mg/dia.<sup>1</sup>

## Principais Efeitos Adversos

Os efeitos adversos mais comuns são tontura, sonolência e fadiga. Raramente pode causar reações extrapiramidais e distonias agudas.<sup>1</sup> Também podem ocorrer sintomas extrapiramidais (principalmente em crianças e adultos jovens), discinesia tardia com uso prolongado, hiperprolactinemia, dor de cabeça, diarreia, depressão. Já foram reportados casos de hipotensão e de hipertensão. Raramente pode ocorrer: síndrome neuroléptica maligna, rash, coceira, edema, anormalidades na condução cardíaca após administração IV, metaemoglobinemia (mais grave quando há deficiência de G6PD).<sup>2</sup>

## Administração

Solução de injeção: Deve ser administrada na via intravenosa, com infusão curta (15-30 minutos) ou contínua. Doses inferiores ou igual a 10mg de metoclopramida podem ser administradas I.V sem diluição por 1-2 minutos.

---

<sup>1</sup> Doutora em Farmacologia, professora adjunta do Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

<sup>2</sup> Graduanda em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

<sup>3</sup> Farmacêutico e aluno do Curso de Especialização em Farmacologia Clínica da Universidade de Brasília. Revisor de conteúdo.

<sup>4</sup> Médica, residente em Ginecologia e Obstetrícia pelo Hospital Universitário de Brasília.

<sup>5</sup> Médica Ginecologista e Obstetra do Hospital Universitário de Brasília.

Acima de 10mg deve ser diluída em 50mL de solução compatível (preferencialmente soro fisiológico) e administrado por infusão intermitente durante 15 minutos, no mínimo. A administração intravenosa rápida pode estar associada a sensação intensa e transitória de ansiedade e agitação, seguida de sonolência.<sup>3</sup>

### **Interações**

- Ácido Acetil Salicílico: ocorre aumento da taxa de absorção do AAS, potencializando seu efeito.<sup>3</sup>
- Atropina: antagoniza os efeitos da metoclopramida na atividade gastrointestinal.<sup>3</sup>
- Biperideno: antagoniza efeitos da metoclopramida na motilidade gastrointestinal.<sup>3</sup>
- Clorpromazina: aumenta risco de efeitos extrapiramidais.<sup>3</sup>
- Ciclosporina: ocorre aumento da concentração plasmática de ciclosporina.<sup>3</sup>
- Codeína: antagoniza efeitos da metoclopramida na atividade gastrointestinal.<sup>3</sup>
- Meperidina: metoclopramida potencializa efeito analgésico da meperidina e diminui seus efeitos adversos.<sup>4</sup>

### **Conclusão**

Metoclopramida pode ser utilizada na amamentação segundo a Associação Americana de Pediatria (APA) que o classificou como um medicamento que tem seus efeitos adversos desconhecidos no lactente até o presente momento.

A Organização Mundial de Saúde recomenda única dose de 10mg por injeção intravenosa lenta como pré-medicação (anestesia parto). A dose máxima da lactante é de até 45mg/dia sendo que esta dose é considerada segura para o lactente.

### **Referências**

1. Balki M, Carvalho JC. Intraoperative nausea and vomiting during cesarean section under regional anesthesia. *Int J Obstet Anesth.* 2005 Jul;14(3):230-41.
2. World Health Organization. WHO model formulary 2008. Geneva; 2009.
3. Metoclopramide. In: UpToDate Inc. [database on the Internet]. Waltham (MA); 2010 [cited 2010 Oct 28]. Available from: <http://www.uptodate.com>. subscription required to view.
4. Bricker L, Lavender T. Parenteral opioids for labor pain relief: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 May;186(5 Suppl Nature):S94-109.

# Substituição de Metoclopramida por Ondansetrona em Casos de Feocromocitoma

Patrícia Medeiros de Souza<sup>1</sup>  
Marina Carvalho Sampaio<sup>2</sup>  
Mayta Moreira Basílio<sup>2</sup>  
Ana Tereza Silva Gonçalves<sup>3</sup>  
Neiza Freire Veleda<sup>3</sup>  
Rodolfo Corrêa<sup>3</sup>

## Introdução

A metoclopramida (Plasil®) é classificado como um fármaco antiemético. Pode ser utilizado como profilaxia de náuseas e vômitos na quimioterapia, refluxo gastroesofágico e radiografias do trato gastrointestinal. Deve ser utilizada com cautela em hipertensos devido ao aumento das catecolaminas, pessoas com insuficiência renal pois 85% da excreção do fármaco se dá através dos rins<sup>1,2</sup>. A ondansetrona também é um fármaco antiemético classificado como antiserotonérgico.

Os feocromocitomas são tumores raros de células cromafins nas glândulas suprarrenais, que normalmente produzem excesso de catecolaminas levando a paroxismos de hipertensão e sintomas adrenérgicos<sup>3</sup>.

A associação de Metoclopramida em pacientes com feocromocitomas é contraindicado<sup>2</sup>. Uma opção seria a substituição da metoclopramida pela ondansetrona.<sup>2</sup>

## Revisão Bibliográfica

O feocromocitoma, é caracterizado por um excesso de produção de catecolaminas podendo ocasionar um desequilíbrio no sistema nervoso autônomo.<sup>3</sup>

A metoclopramida apresenta como mecanismo de ação o antagonismo dos receptores dopaminérgicos D2 presentes no trato gastrointestinal, a inibição da estimulação colinérgica do músculo liso e da zona de gatilho quimiorreceptora do bulbo<sup>4</sup>. Caso ocorra a administração de altas doses desses fármacos, os receptores dopaminérgicos na zona de gatilho quimiorreceptora são bloqueados e a resposta à acetilcolina no trato gastrointestinal é aumentada<sup>2</sup>. Além de sua ação antagonista em receptores D2, a metoclopramida é capaz de agir como um agonista parcial no receptor serotoninérgico 5-HT4. A ativação do receptor 5-HT4 aumenta a produção de catecolaminas.

O mecanismo de ação da metoclopramida provoca crises hipertensivas em pacientes com feocromocitoma provavelmente, pelo aumento de noradrenalina na fenda pré-sináptica devido ao bloqueio de receptores D2, uma inibição do efeito vasodilatador da dopamina, levando à potencialização nos hipertensos. Foi comprovado que a metoclopramida pode aumentar os níveis de

---

<sup>1</sup> Doutora em Farmacologia, professora adjunta do Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

<sup>2</sup> Graduanda em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

<sup>3</sup> Farmacêutico e aluno do Curso de Especialização em Farmacologia Clínica da Universidade de Brasília. Revisor de conteúdo.

catecocatecolaminas a partir das células tumorais de feocromocitoma ,levando ao poroxismo em hipertensos.

Quando uma pessoa tem feocromocitoma há um aumento de dopamina. A metoclopramida por sua vez inibe a ação da dopamina. Há um antagonismo de ação farmacológica e os sinais e sintomas da doença podem ficar mascarados.<sup>5</sup>

A ondansetrona pode ser uma opção como antiemético na vigência de feocromocitoma. Age bloqueando os receptores 5-HT3 de serotonina. A inibição da êmese ocorre por meio do bloqueio dos receptores 5-HT3 centrais no centro do vômito e na zona de gatilho e nos receptores 5-HT3 periféricos nos nervos aferentes vagais intestinais e espinhais<sup>4</sup>. Por ser antagonista seletivo do receptor 5-HT3, o medicamento não está contra-indicado em pessoas com feocromocitoma.<sup>1,2</sup>

## **Conclusão**

Há uma contraindicação na administração concomitante de Metoclopramida em pessoas com feocromocitoma.

## **Referências**

1. Klasco RK, editor. Martindale: the extra pharmacopeia [Database on the Internet]. Greenwood Village (CO): Thomson MICROMEDEX; 1974-2010 [Cited 2010 Oct 28]. Available from: <http://www.thomsonhc.com>. subscription required to view.
2. Metoclopramide. In: UpToDate Inc. [database on the Internet]. Waltham (MA); 2010 [cited 2010 Oct 28]. Available from: <http://www.uptodate.com>. subscription required to view.
3. Yi DW, Kim SY, Shin DH, Kang YH, Son SM. Pheochromocytoma crisis after a dexamethasone suppression test for adrenal incidentaloma. *Endocrine*. 2010 Feb;37(1):213-9.
4. Katzung BG. *Farmacologia básica e clínica*. 10<sup>a</sup> ed. São Paulo (SP): Lange, 2008.
5. Guillemot J, Compagnon P, Cartier D, Thouennon E, Bastard C, Lihmann I, et al. Metoclopramide stimulates catecholamine and granin-derived peptide secretion from pheochromocytoma cells through activation of serotonin type 4 (5-HT4) receptors. *Endocr Relat Cancer*. 2009 Mar;16(1):281-90.

# Uso de Antihipertensivos na Feocromocitoma

Patrícia Medeiros de Souza<sup>1</sup>  
Alice Tiemi Nakashima<sup>2</sup>  
Gabriela Locatelli<sup>2</sup>  
Ana Tereza Silva Gonçalves<sup>3</sup>  
Neiza Freire Veleda<sup>3</sup>  
Rodolfo Corrêa<sup>3</sup>

## Feocromocitoma

A feocromocitoma (do grego, *phios* = *escuro*, *chroma* = *cor*, e *cytoma* = *tumor*) é um raro tumor, que ocorre em menos de 0,2% dos pacientes portadores de hipertensão, afeta a secreção de catecolaminas pelas células cromafins, localizadas na glândula adrenal, suprarenal ou extraadrenal (ocorre em 10 a 20% dos tumores, denominado paraganglioma). A excessiva secreção de catecolaminas causa efeitos cardiovasculares como arritmia cardíaca e hipertensão, associado aos principais sintomas, que são cefaleia paroxística, sudorese e vasoconstrição. Estima-se que 10% dos casos de FEO sejam malignos, sendo definido pela presença de metástases em tecidos cuja presença de células cromafins não seja compatível.

O diagnóstico é principalmente baseado em dosagem de catecolaminas e metanefrinas séricas, podendo ser realizado em secreção urinária – sendo esta considerada avaliação bioquímica principal. Entretanto alguns fármacos (listados no Quadro abaixo) devem ser suspensos antes da dosagem, por causarem resultados de falso positivo.

Antidepressivos tricíclicos
Alfa-bloqueadores
Beta-bloqueadores
Antagonistas do canal de cálcio
Vasodilatadores (minoxidil, isossorbida)
Inibidores da monoamino oxidase
Simpaticomiméticos
Inibidores da enzima conversora da angiotensina
Outros: paracetamol, leodopa, carbidopa, clonidina, metildopa, bromocriptina, clorpromazina, metoclopramida.

Quadro 1- Fármacos que podem ser causas de falsos positivos no doseamento de catecolaminas e metanefrinas séricas e urinárias.

Fonte: Carvalho et al.<sup>2</sup>

A feocromocitoma é um tumor resistente à quimioterapia e radioterapia, sendo a intervenção cirúrgica a principal terapêutica indicada. No entanto a preparação

<sup>1</sup> Doutora em Farmacologia, professora adjunta do Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

<sup>2</sup> Graduanda em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

<sup>3</sup> Farmacêutico e aluno do Curso de Especialização em Farmacologia Clínica da Universidade de Brasília. Revisor de conteúdo.

farmacológica pré-cirúrgica bem formulada é essencial para o sucesso cirúrgico. É indicado o bloqueio adrenérgico dos receptores  $\alpha_1$ ,  $\beta_1$  e  $\beta_2$ , por meio de medicamento, pois a manipulação cirúrgica do tumor pode desencadear a liberação excessiva de catecolaminas, levando o paciente a quadro de taquicardia e vasoconstrição devido à superestimulação dos receptores, podendo ser fatal.

### **Bloqueador Alfa-adrenérgico**

O uso de alfa-bloqueador para o controle da hipertensão, ocasionada pela feocromocitoma, é realizado com cautela. Apesar de pouca evidência clínica, por ser a única classe de antihipertensivos tenha efeito combinado de redução do LDL, elevando o HDL, além de melhorar a sensibilidade à insulina. Tontura, fraqueza e o agravamento da cefaléia são efeitos adversos comuns desta classe terapêutica.

Os principais bloqueadores alfaadrenérgicos são: Prazosina, Terazosina, Doxazosina, Fenoxibenzamina. Não são indicados como tratamento de primeira linha, exceto em casos de pacientes idosos do sexo masculino portadores de hiperplasia prostática benigna sintomática, por apresentar melhora no quadro sintomático.

Os bloqueadores de  $\alpha$ -adrenérgicos restauram o volume plasmático anulando os efeitos da vasoconstrição causados pela liberação excessiva das catecolaminas.

### **Fenoxibenzamina**

É o mais indicado, em caso de feocromocitoma, por ser o único da classe com evidências documentadas neste uso, para fins de controle hipertensivo e sudorese.

Posologia: VO uso inicial 5mg em 2x/dia.

Precaução:

- Insuficiência cardíaca congestiva;
- Insuficiência renal;
- Infecção pulmonar.

Efeitos Adversos:

- Hipotensão, taquiarritmia;
- Náusea, vômito e xerostomia;
- Tontura, sedação, sonolência;
- Miose;
- Ausência de ejaculação;
- Congestão nasal;
- Fadiga.

### **Doxazosina**

Indicação documentada em caso de hipertensão e hiperplasia prostática benigna, utilizado ainda em feocromocitoma, apesar de não haver evidência documentada.

Posologia: VO inicial 1mg/dia.

Precaução:

- Hipotensão postural;
- Carcinoma da próstata;

- Insuficiência coronariana;
- Insuficiência hepática;
- Estreitamento gastrointestinal;
- Cirurgia de cataratas: pode ser necessária alteração das técnicas cirúrgicas.

Efeitos Adversos:

- Edema, hipotensão;
- Náusea;
- Tontura, cefaléia, sonolência, vertigem;
- Fadiga;
- Hepatite.

### **Terazosina**

Indicação documentada em caso de hipertensão e hiperplasia prostática benigna. Não havendo indicação especificamente para o caso de FEO.

Posologia: VO inicial 1mg/dia ao deitar.

Precaução:

- Hipotensão ortostática;
- Cirurgia de cataratas: pode ser necessária alteração das técnicas cirúrgicas;
- Síncope de primeira dose: pode ocorrer perda súbita de consciência.

Efeitos Adversos:

- Edema, hipotensão, palpitação;
- Náusea;
- Tontura, cefaléia, sonolência, astenia;
- Congestão nasal.

### **Prazosina**

Indicação documentada em caso de hipertensão. Não havendo indicação especificamente para o caso de FEO, no entanto existe indicação (sem evidências documentadas) para a Síndrome *Raynaud*, sendo indicado neste caso, pois o paciente é portador desta síndrome.

Posologia: VO inicial 0,5 a 1mg/dia ao deitar.

Precaução:

- Taquicardia grave;
- Tarefas que exijam atenção e coordenação motora;
- Cirurgia de cataratas: pode ser necessária alteração das técnicas cirúrgicas;
- Síncope de primeira dose: pode ocorrer perda súbita de consciência.

Efeitos Adversos:

- Hipotensão, palpitação;
- Náusea;
- Tontura, cefaléia, sonolência, astenia, letargia.

## Referências

1. Masamune T, Matsukawa T. Pheochromocytoma. Masui. 2010 Jul;59(7):883-6.
2. Carvalho MR, Dias T, Rodrigues A, Machado RAP, Esteves R, Carmo I. Alfa-bloqueio com doxazosina na preparação de doentes com feocromocitoma - Experiência em três casos. Rev Port Cardiol 2010;29(2):299-308.
3. Klasco RK, editor. Martindale: the extra pharmacopeia [Database on the Internet]. Greenwood Village (CO): Thomson Micromedex; 1974-2010 [Cited 2010 Nov 3]. Available from: <http://www.thomsonhc.com>. subscription required to view.
4. Phenoxybenzamine. In: UpToDate Inc. [database on the Internet]. Waltham (MA); 2010 [cited 2010 Nov 3]. Available from: <http://www.uptodate.com>. subscription required to view
5. Doxazosin. In: UpToDate Inc. [database on the Internet]. Waltham (MA); 2010 [cited 2010 Nov 3]. Available from: <http://www.uptodate.com>. subscription required to view
6. Terazosin. In: UpToDate Inc. [database on the Internet]. Waltham (MA); 2010 [cited 2010 Nov 3]. Available from: <http://www.uptodate.com>. subscription required to view
7. Prazosin. In: UpToDate Inc. [database on the Internet]. Waltham (MA); 2010 [cited 2010 Nov 3]. Available from: <http://www.uptodate.com>. subscription required to view

## Interação entre Etanol e Cocaína – Cocaetileno

Patrícia Medeiros<sup>1</sup>  
Bruno Gedeon de Araujo<sup>2</sup>  
Rodolfo Correa<sup>3</sup>

A cocaína e o álcool são drogas recreativas que separadamente aumentam a liberação de dopamina no núcleo acumbens, levando o indivíduo ao estado de euforia.<sup>1</sup> Uma prática comum é a utilização concomitante da coca com o álcool.

A associação destas drogas pode aumentar de forma significativa a morbidade e mortalidade havendo um sinergismo de efeito adverso. Ocorre também uma reação química com a formação de um radical com atividade farmacológica, o cocaetileno.<sup>1,2,3,4</sup> A formação desse metabólito ativo se dá através da transesterificação da cocaína pelo etanol.<sup>2,3,4</sup>

A toxicidade da cocaína também aumenta por um mecanismo farmacocinético devido à inibição do metabolismo da cocaína pela carboxilesterase, aumentando assim a biodisponibilidade da cocaína.<sup>2</sup>

A administração concomitante das drogas aumenta os efeitos euforizantes da cocaína além de diminuir a paranóia e agitação (*bad trip*).<sup>1</sup>

Quando o paciente interrompe a utilização da cocaína, se estiver utilizando álcool ao mesmo tempo, aparentemente o efeito de disforia encontra-se diminuído.<sup>1</sup>

### Propriedades Farmacocinéticas do Cocaetileno

O cocaetileno é menos potente que a cocaína, porém possui maior volume de distribuição (2,74 e 1,94 l/kg respectivamente) e permanece mais tempo no cérebro, aumentando assim o tempo de ação e seus efeitos tóxicos.<sup>3,4,5</sup>

### Efeitos Tóxicos do Cocaetileno

Estudos revelam que o cocaetileno possui o mesmo potencial de causar convulsões do que a cocaína, porém a letalidade do cocaetileno é maior por possuir uma DL50 menor.<sup>1</sup>

Além disso, estudos têm demonstrado que o cocaetileno possui mais efeitos tóxicos no sistema cardiovascular<sup>1,3,4</sup> e maior potencial de bloqueio dos canais de sódio no miocárdio do que a cocaína.<sup>6</sup>

Os efeitos tóxicos no sistema cardiovascular são: aumento da frequência cardíaca, pressão sistólica, arritmias e isquemia.<sup>1,2,5,7</sup>

---

<sup>1</sup> Doutora em Farmacologia, professora adjunta do Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

<sup>2</sup> Farmacêutico, Residente em Farmácia Clínica - Atenção Cardiopulmonar pelo Hospital Universitário de Brasília.

<sup>3</sup> Farmacêutico, aluno do Curso de Especialização em Farmacologia Clínica pela Universidade de Brasília. Revisor de texto.

## Conclusão

O uso conjunto de cocaína e álcool aumenta a morbidade e mortalidade dos indivíduos por três mecanismos:

1. Inibição do metabolismo da cocaína pelo etanol.
2. Formação de metabólito ativo - cocaetileno.
3. Sinergismo de efeitos tóxicos entre etanol e cocaína.

## Referências

1. McCance-Katz EF, Kosten TR, Jatlow P. Concurrent Use of Cocaine and Alcohol Is More Potent and Potentially More Toxic than Use of Either Alone—A Multiple-Dose. *Biol Psychiatry*. 1998 Aug 15;44(4):250-9.
2. Bailey DN. Plasma cocaethylene concentrations in patients treated in the emergency room or trauma unit. *Am J Clin Pathol*. 1993 Feb;99(2):123-7.
3. Laizure SC, Parker RB. Pharmacodynamic Evaluation of the Cardiovascular Effects after the Coadministration of Cocaine and Ethanol. *Drug Metab Dispos*. 2009 Feb;37(2):310-4.
4. Cocaine. In: UpToDate Inc. [database on the Internet]. Waltham (MA); 2010 [cited 2010 Sep 21]. Available from: <http://www.uptodate.com>. subscription required to view.
5. McCance EF, Price LH, Kosten TR, Jatlow PI. Cocaethylene: Pharmacology, physiology, and behavioral effects in humans. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995 Jul;274(1):215-23.
6. Xu YQ, Crumb WJ Jr, Clarkson CW. Cocaethylene, a metabolite of cocaine and ethanol, is a potent blocker of cardiac sodium channels. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994 Oct;271(1):319-25.
7. Hart CL, Jatlow P, Sevarino KA, McCance-Katz EF. Comparison of intravenous cocaethylene and cocaine in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000 Apr;149(2):153-62.

## Talidomida, o que Mudou com a RDC 11/2011

Patrícia Medeiros<sup>1</sup>  
Laise Ananias de Moraes<sup>2</sup>  
Valéria Santos da Silva<sup>2</sup>  
Juliana de Freitas Ferreira<sup>2</sup>  
Kaian Amorin Teles<sup>2</sup>  
Nana Marina Moreno dos Santos<sup>2</sup>  
Priscila dos Santos Dorneles<sup>2</sup>  
Rildo Costa Farias<sup>2</sup>  
Simone Wense Dias Akonteh<sup>2</sup>  
Tayse Mendes Moraes<sup>2</sup>  
Glivia Silva de Santana<sup>2</sup>  
Jaqueline de Oliveira Pinto Araújo<sup>2</sup>  
João Carlos Sousa Maciel<sup>2</sup>  
Pedro André Carvalho de Alcântara<sup>2</sup>  
Thais Cristina Marques Lima Costa<sup>2</sup>

### Histórico da talidomida

A talidomida é um fármaco que foi sintetizado em 1953 em uma pequena indústria farmacêutica alemã a partir de uma série de eventos fortuitos, quando buscava-se por novos antibióticos.<sup>1,2</sup> Ela foi comercializada a partir de 1957 e teve o seu uso explorado em todo o mundo como sedativo-hipnótico, tendo tornado o fármaco mais consumido na Alemanha Ocidental para o tratamento da insônia.<sup>1, 2</sup> Porém, em pouco tempo foi possível notar que o seu uso sem um controle adequado desencadeia sérias reações adversas, entre elas a teratogênese. Esses efeitos teratogênicos foram notados em 1960 quando o fármaco era tomado nos três primeiros meses de gestação, o que provocava a deformação fetal conhecida como focomelia, que é o encurtamento dos membros próximo ao corpo, trazendo ao indivíduo características de uma foca.<sup>1,3</sup>

Logo após as descobertas das reações adversas, o fármaco teve a comercialização suspensa em quase todos os países. No Brasil, a retirada do mercado ocorreu somente por volta de 1964 e 1965. Entretanto, na prática, nunca deixou de ser utilizado no Brasil. Isso ocorreu porque em 1965 o médico israelita Jacob Sheskin descobriu, também de modo fortuito, que o fármaco poderia ser usado com sucesso no tratamento da hanseníase, propiciando, assim, a volta da comercialização desse fármaco em todo o mundo.<sup>2,4</sup>

A volta da venda da talidomida associada a pouca informação para a população, além do precário controle na distribuição para mulheres hanseníacas grávidas, causou, mais uma vez, uma onda de vítimas. A partir desse momento da história, foi observada a necessidade de criação de forma de controle e regulação para a utilização da talidomida. No Brasil, como primeiro ato para tentar reaver os prejuízos causados pelo descaso, o governo sancionou a Lei 7.070, de 20 de dezembro de 1982, a qual deu direito às vítimas de receber de forma vitalícia uma

---

<sup>1</sup> Doutora em Farmacologia, professora adjunta do Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

<sup>2</sup> Graduando em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

pensão alimentícia. Mas, foi somente com a publicação da Portaria nº 63, de 4 de julho de 1994, é que foi proibido a utilização de medicamentos que contenham a talidomida por mulheres em idade fértil. Em 1997, foi publicada a Portaria nº 354, de 15 de agosto de 1997, a qual regula a fabricação, a produção, a comercialização, a prescrição e a dispensação de tudo o que conter talidomida em sua formulação.<sup>3</sup>

Em 1998, nos EUA, foi aprovado o uso da talidomida para o tratamento cutâneo e manifestações do eritema nodoso hansênico e, juntamente, foi criado pelo fabricante do fármaco um rígido programa de controle de prescrição, dispensação e uso, programa esse conhecido como Sistema de Educação em Segurança e Prescrição da Talidomida (S.T.E.P.S, do inglês System for Thalidomide Education and Prescribing Safety).<sup>5</sup> No Brasil, em 2011, foi publicada a RDC 11, de 22 de março de 2011, a qual veio para melhorar e complementar o controle sobre a talidomida e ainda incluir normas, como a informatização no controle e dispensação.

Hoje, sabe-se que a talidomida também pode ser usada para o tratamento do lupus, câncer, leucemia, vitiligo, aftas, tuberculose, o que mostra que o fármaco é importante e funcional, mas que sem o devido controle continuará a fazer novas vítimas.<sup>3</sup>

### Comparação entre as legislações: RDC nº 11/2011 Versus Portaria nº 354/97

Legenda:

- RDC nº 11/2011 = Portaria nº 354/97
- RDC nº 11/2011 ≠ Portaria nº 354/97
- Acrescentado pela RDC nº 11/2011

RDC nº 11/2011	Portaria nº 354/1997
<b>CONDIÇÕES GERAIS</b>	
Qualquer atividade (produzir, armazenar, vender, etc.) com a substância Talidomida ou medicamento que a contenha é obrigatório a obtenção de Autorização Especial (ANVISA).	
Somente é liberada a obtenção de Autorização Especial para: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Indústrias farmoquímicas autorizadas</li> <li>- Laboratórios oficiais fabricantes do medicamento Talidomida</li> </ul>	A Autorização Especial era liberada para empresas que comprovassem possuir condições técnicas.
Os casos de utilização de Talidomida com a finalidade de ensino e/ou pesquisa técnico científica – solicita à Anvisa Autorização Especial Simplificada para Estabelecimentos de Ensino e Pesquisa.	
Proibido qualquer atividade com a substância ou medicamento que a contenha em estabelecimentos de comércio farmacêutico e correlatos.	
Proibido distribuir amostras-grátis e propaganda com a substância Talidomida ou medicamento que a contenha.	
<b>INDICAÇÃO</b>	
Indicação prevista para o tratamento com a Talidomida: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hanseníase: reação hansênica tipo eritema nodoso tipo II.</li> <li>- DST/AIDS: úlcera aftóide idiopática em pacientes portadores de HIV/AIDS.</li> <li>- Doença crônico-degenerativa: lúpus eritematoso sistêmico e doença enxerto contra hospedeiro.</li> </ul>	
Inclusão de previsão para o tratamento com a Talidomida:	

- Mieloma Múltiplo.	
<b>FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO TALIDOMIDA</b>	
Somente por laboratórios oficiais de acordo com a programação do Ministério da Saúde.	Efetuada por laboratórios oficiais para atender a programas oficiais. No entanto, era permitido, em caráter complementar, para a iniciativa privada.
<b>CADASTRAMENTO E CREDENCIAMENTO</b>	
<p>A autoridade sanitária competente deve:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Credenciar as unidades públicas dispensadoras do medicamento Talidomida (Formulário para Credenciamento de Unidades Públicas Dispensadoras – validade um ano).</li> <li>- Cadastrar os prescritores do medicamento Talidomida (Formulário para Cadastramento dos Prescritores de Talidomida).</li> </ul> <p>A Área de Assistência Farmacêutica das Secretarias Estaduais de Saúde devem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cadastrar os usuários de Talidomida.</li> </ul> <p>Elaboração do Cadastro Nacional de Usuários de Medicamento à base de Talidomida</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ministério da Saúde – responsável pela criação e manutenção.</li> <li>- Secretarias Estaduais de Saúde – responsáveis pela alimentação de informações.</li> </ul>	
<b>PRESCRIÇÃO</b>	
Realizada por meio de Notificação de Receita de Talidomida acompanha do Termo de Responsabilidade/Esclarecimento.	
<p>Caso excepcional – prescrição para mulheres em idade fértil.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- exclusão de gravidez pelo uso de método sensível.</li> <li>- comprovação de utilização de, no mínimo, dois métodos efetivos de contracepção, sendo pelo menos um de barreira.</li> </ul>	<p>Caso excepcional – prescrição para mulheres em idade fértil era necessário:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- exclusão de gravidez em curso.</li> <li>- quando indispensável à utilização e esgotados todos os outros recursos terapêuticos.</li> <li>- cumpridas as exigências: os casos sejam encaminhados para unidades de referência, devidamente justificado através de relatório de encaminhamento pormenorizado preenchido por médico responsável pelo caso; os serviços de referência constituíam comitês de ética médica para apreciação desses casos; seja assegurado o uso de métodos contraceptivos que impeçam a ocorrência de gravidez durante a utilização da droga.</li> </ul>
<b>NOTIFICAÇÃO DE RECEITA DE TALIDOMIDA</b>	
<p>Autoriza a dispensação.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- deve conter somente o medicamento talidomida.</li> </ul>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>- validade em toda unidade federativa.</li> <li>- quantidade dispensada, máximo, para tratamento de 30 dias.</li> <li>- na cor branca.</li> </ul>	
Validade por 20 dias e em duas vias.	Validade por 15 dias e não especificava o número de vias.
Pessoal e intransferível.	
<b>TERMO DE RESPONSABILIDADE/ESCLARECIMENTO</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Termo de Responsabilidade/ Esclarecimento assinado pelo prescritor e pelo paciente. 3 vias: prontuário, unidade pública dispensadora e paciente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Termo de Responsabilidade era assinado pelo prescritor. 2 vias: prontuário e Coordenação Estadual do Programa pertencente.</li> </ul>
<b>DISPENSAÇÃO</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dispensado somente por farmacêutico. Mediante apresentação da Notificação de Receita de Talidomida e Termo de Responsabilidade/Esclarecimento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mediante apresentação da Notificação de Receita de Talidomida.  Receber no ato da dispensação o Termo de Esclarecimento.</li> </ul>
<p>No ato da dispensação (farmacêutico):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- preencher os campos existentes na Embalagem Secundária.</li> <li>- orienta o paciente sobre o uso correto, conforme prescrição médica, e os riscos relacionados.</li> </ul>	
<p>Notificação de Receita de Talidomida:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1ª via: devolvida ao paciente e carimbada (comprovante de dispensação).</li> <li>2ª via: retida na unidade pública dispensadora.</li> </ul>	
Proibida a violação da embalagem secundária para dispensação.	
Proibido o fracionamento do medicamento Talidomida.	
<b>ESCRITURAÇÃO E BALANÇOS</b>	
<p>Escriturar toda a movimentação do estoque em livros físicos ou informatizados.</p> <p>Os livros devem ser preenchidos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pelo responsável técnico.</li> <li>- todos os campos.</li> <li>- em ordem cronológica.</li> <li>- atualizado no prazo máximo de 7 dias.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Livro de Registro Específico para a substância ou o medicamento Talidomida (anexo IX)</li> <li>- Indústria farmoquímica e farmacêutica.</li> <li>- Arquivamento por 5 anos.</li> <li>▪ Livro de Registro para Movimentação do Medicamento à base de Talidomida (anexo X)</li> <li>- Unidades públicas dispensadoras.</li> <li>- Arquivamento por 10 anos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Relação Mensal de Venda</li> <li>- Arquivamento por 5 anos.</li> <li>▪ Livros de Registros</li> <li>- Arquivamento por 10 anos.</li> <li>Consolidado de informações das notificações de receitas.</li> </ul>

<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #f8d7da;">Unidades Públicas Dispensadoras</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #f8d7da;">Laboratórios Oficiais</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #d4edda;">Mapa Trimestral Consolidado MTC</div> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 5px; background-color: #d4edda;">Arquivar por 2 anos</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #d4edda;">Relação Mensal de Venda de Medicamentos Sujeitos a Controle Especial RMV</div> </div> <div style="margin-top: 10px; text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; background-color: #d4edda; display: inline-block;">3 vias</div> </div> <div style="margin-top: 20px; text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 10px; background-color: #d4edda;">Autoridade Sanitária</div> </div>	
<p>Todo estabelecimento – elaborar balanços.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Balanços:</li>   <li>Trimestrais.</li> <li>Anuais.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Balanços:</li>   <li>Mensais.</li> <li>Trimestrais.</li> <li>Anuais.</li> </ul>
<p><b>GUARDA DA TALIDOMIDA</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nas unidades públicas dispensadoras:</li>   <li>Sob chave</li> <li>Acesso restrito</li> <li>Acesso monitorado</li> <li>Sob responsabilidade do responsável técnico</li> <li>Local destinado a guarda exclusiva (Talidomida e Portaria nº 344/2010)</li>   <li>▪ Nos hospitais:</li>   <li>Proibido estoque fora da farmácia hospitalar.</li>   <li>▪ Ambiente doméstico (paciente):</li>   <li>O prescriptor deve orientar a guardar</li> <li>Local seguro.</li> <li>Local fechado.</li> <li>Local que evite o acesso de outras pessoas.</li> </ul>	
<p><b>EMBALAGEM</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A embalagem primária deve conter:</li>   <li>- a identificação e a concentração do produto (cor preta Pantone Processo Black C)</li> <li>- Frases (letras pretas e legíveis):</li> <li>a) "Uso sob Prescrição Médica.";</li> <li>b) "Sujeito a Retenção de Receita."; e</li> <li>c) "Proibida a Venda no Comércio.";</li> <li>- Frases (em destaque e em cor vermelha Pantone Vermelho 485 C):</li> </ul>	<p>Embalagem primária:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- impressa em cor preta e em destaque de forma legível e clara o desenho indicativo (pictograma) de um rosto de mulher tomando o medicamento inserido em um círculo cortado por um "X" indicativo de proibição tendo ao lado os dizeres: <ul style="list-style-type: none"> <li>• proibido para mulheres em idade de ter filhos</li> <li>• pode causar o nascimento de crianças sem braços e sem pernas</li> </ul> </li> </ul>

<p>a) "Proibida para mulheres grávidas ou com chance de engravidar.";</p> <p>b) "Talidomida causa o nascimento de crianças sem braços e sem pernas.";</p> <p>c) "Este medicamento é só seu, não passe para ninguém."; e</p> <p>d) "Este medicamento não provoca aborto."</p> <p>- círculo, em cor preta Pantone Processo Black C, com a palavra ATENÇÃO em cor vermelha Pantone Vermelho 485 C.</p>	
<p>Embalagem secundária deve conter:</p> <p>Parte frontal:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- a identificação e a concentração do produto (cor preta Pantone Processo Black C).</li> <li>- frase: "Talidomida causa o nascimento de crianças sem braços e sem pernas." (letras vermelhas, Pantone Vermelho 485 C).</li> <li>- imagem, não identificável, de uma criança acometida pela Síndrome da Talidomida.</li> <li>- Texto: "Proibida para mulheres grávidas ou com chance de engravidar. (Lei nº 10.651 de 16/04/03 e RDC nº 11, de 22 março de 2011)" (em faixa de cor preta com em letras brancas em Pantone Processo Black C).</li> <li>- Frase: "Uso sob Prescrição Médica." e "Sujeito a Retenção de Receita." (em faixa de cor vermelha com letras brancas em Pantone Vermelho 485 C).</li> </ul>	<p>Embalagem secundária deve conter:</p> <p>Parte frontal:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- a identificação e a concentração do produto (letras vermelhas).</li> <li>- Texto em letras legíveis: "Talidomida pode causar o nascimento de crianças sem braços e sem pernas" (letras pretas).</li> <li>"Não deixe que isto aconteça na sua família" (letras vermelhas).</li> <li>- desenho indicativo (pictograma) de um rosto de mulher tomando o medicamento inserido em um círculo de no mínimo 20 mm de diâmetro, cortado por um "X" vermelho indicativo de proibição.</li> <li>- frase: "proibido para mulheres em idade de ter filho" (letras brancas e legíveis).</li> <li>- frase: "sujeito a retenção de receita" (letras pretas).</li> </ul>
<b>FARMACOVIGILÂNCIA</b>	
	
<b>DEVOLUÇÕES</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ O prescritor e o dispensador devem orientar ao paciente a devolução do medicamento Talidomida às unidades públicas dispensadoras, nos casos: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Interrompido o uso.</li> <li>- Medicamento vencido.</li> <li>- Medicamento violado.</li> <li>- Medicamento avariado.</li> <li>- Outras condições que impeçam o uso.</li> </ul> </li> </ul>	
<b>DESCARTE</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Na unidade publicada dispensadora, o estoque destinado ao descarte:</li> </ul>	

- Manter em local identificado, segregado e trancado com chave. - Realizar registro da quantidade e localização.	
▪ Descarte exclusivo por incineração, após autorização da autoridade sanitária competente pela emissão do Termo de Incineração.	
<b>FISCALIZAÇÃO</b>	
Compete as autoridades sanitárias competentes dos Estados, Municípios e Distrito Federal, quando necessário a participação da Anvisa fiscalizar qualquer atividade relacionada à substância Talidomida.	
<b>DISPOSIÇÕES FINAIS</b>	
▪ A substância Talidomida segue as exigências estabelecidas na Portaria SVS/MS n° 344/98 E Portaria n° 6/99.	
▪ Proibido doação de substância Talidomida e medicamento à base de Talidomida.	
▪ Responsabiliza o Ministério Público a promover campanhas permanentes de educação sobre o uso da Talidomida.	
▪ Responsabiliza o Ministério da Saúde, Secretarias de Saúde e autoridades sanitárias a realizar treinamento periódico e permanente para profissionais de saúde sobre as determinações da RDC n° 11/2011.	

### Considerações Finais

A resolução 11/2011 acrescenta o mieloma múltiplo na prescrição da talidomida, possibilita a utilização desse fármaco em mulheres em idade fértil desde que haja dois métodos anticoncepcionais, incluindo um de barreira, restringe a utilização da receita na região onde foi prescrito, muda a validade da receita de 15 dias para 20 dias, institui os órgãos oficiais como os únicos que podem fabricar o medicamento e acrescenta o termo de responsabilidade que deve ser assinado pelo paciente e pelo médico, devendo ficar arquivado por um período de 10 anos. O prescritor deve avaliar os benefícios da utilização da talidomida, informar os efeitos adversos ao paciente e informar que as mudanças da resolução objetivam a racionalização do uso de medicamentos que apresentam margem de segurança pequena.

### Referências

1. Teixeira L, Ferreira L. História da talidomida – do seu dramático passado ao seu futuro promissor [Internet]. 2005 [citado 2011 Abr 28]. Disponível em: <http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0506/talidomida/historia.htm>
2. Lima LM, Fraga CAM, Barreiro EJ. O renascimento de um fármaco: talidomida. Quim Nova. 2001;24(5):683-8.

3. Associação Brasileira dos Portadores da Síndrome da Talidomida. O que é talidomida [Internet]. 2007 [citado 2011 Abr 28]. Disponível em: <http://www.talidomida.org.br/oque.asp>
4. Kivivuori SM, Anttila P. Thalidomide in oncological and hematological diseases [Article in Finnish]. Duodecim. 2010;126(12):1413-9.
5. Zeldis JB, Williams BA, Thomas SD, Elsayed ME. S.T.E.P.S.: a comprehensive program for controlling and monitoring access to thalidomide. Clin Ther. 1999 Feb;21(2):319-30.

# Uso profilático de Varfarina em pacientes nefropatas com níveis séricos de Albumina plasmática menor que 2 g/dL

Anna Luísa Zago Lóes Moreira<sup>1</sup>  
Jaqueline de Araújo Schwartz<sup>1</sup>  
Patrícia Medeiros de Souza<sup>2</sup>

## Introdução

A hipoalbuminemia é um estado caracterizado por níveis de Albumina sérica abaixo dos valores de referência, entre 3,5 e 5,0g/dL, a qual pode ser devida a várias situações, como perda de Albumina pela urina em pacientes com síndrome nefrótica ou redução da síntese hepática de albumina. Uma importante função da Albumina é a manutenção da pressão oncótica do sangue, e por isso pacientes com hipoalbuminemia apresentam extravasamento de líquido para o espaço extravascular, o que leva à formação de edema<sup>1</sup>.

Para que se justifique a introdução de um medicamento anticoagulante na terapia, são necessárias fortes evidências do risco de tromboembolismo no paciente. Desta forma, a teoria da Tríade de *Virchow* propõe que o tromboembolismo venoso ocorre como consequência de um dos três fatores da tríade, quais sejam:

- Alteração do fluxo sanguíneo (estase);
- Lesão ao endotélio vascular;
- Alterações na constituição do sangue (hipercoagulabilidade), como hipoalbuminemia<sup>1</sup>.

Um dos anticoagulantes orais mais utilizados na terapia como profilático do tromboembolismo é a Varfarina, a qual é antagonista da Vitamina K. A dose usual de Varfarina para adultos é 5mg/dia, a qual deve ser ajustada de acordo com as medições de INR. O anticoagulante também pode ser utilizado nas mesmas doses por via intravenosa. A Varfarina é quase completamente ligada a proteínas plasmáticas (99%), principalmente a albumina. Desta forma, em situações de hipoalbuminemia é necessário ajuste de dose para evitar risco de sangramento<sup>2</sup>.

## Referências

1. UpToDate Inc. [database on the Internet]. Waltham (MA); 2010 [cited 2010 Dec 15]. Available from: <http://www.uptodate.com>. subscription required to view.
2. Goodman G. Manual de farmacologia e terapêutica. AMGH; 2010.

---

<sup>1</sup> Graduandos em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

<sup>2</sup> Doutora em Farmacologia, professora adjunta do Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

## Hipoalbuminemia X Varfarina

Trombose é conhecida como uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes com síndrome nefrótica<sup>1</sup>. Apenas algumas condições de síndrome nefrótica estão diretamente relacionadas com o aumento do risco de tromboembolismo: nefropatia membranosa, glomerulonefrite membranoproliferativa, minimal-change disease e talvez, amiloidose renal. Tromboses venosas, sistêmicas e arteriais tem sido vistas com maior frequência em pacientes nefropatas<sup>2,3</sup>. A formação de trombos é mais frequente na fase inicial da síndrome nefrótica, porém pode ocorrer em qualquer fase<sup>1</sup>.

A probabilidade de desenvolvimento de trombose em pacientes nefropatas é aumentada devido a um estado de hipercoagulabilidade caracterizado por alterações dos níveis sanguíneos de vários fatores envolvidos nos sistemas de coagulação e fibrinolítico, alterações na função plaquetária, estase venosa, hemoconcentração, aumento da viscosidade sanguínea, e possivelmente, a administração de esteróides<sup>4</sup>.

Vários fatores de coagulação tem sua concentração e atividade alterados no estado de hipercoagulabilidade encontrado em pacientes com nefropatia grave (albumina < 2 a 2,5). Os fatores IX, XI, e XII estão diminuídos, enquanto os fatores II, V, VII, VIII, X e XIII estão usualmente aumentados. A magnitude desse aumento, especialmente dos fatores V e VIII, está inversamente correlacionada com o grau de redução de albumina sérica. Essa relação é resultado do aumento da síntese desses fatores de coagulação, estimulado pela hipoalbuminemia<sup>3,5</sup>.

A elevação da concentração de fibrinogênio é frequentemente observada em pacientes nefropatas. Essa alteração é devida ao aumento da síntese hepática que é proporcional a perda de função renal. Diversos estudos demonstram uma relação inversa entre as concentrações de fibrinogênio e de albumina. Quando há o aumento dos níveis de fibrinogênio acima de 1 g/dL há o aumento da agregação eritrocitária, e da viscosidade sanguínea<sup>1</sup>.

Concentrações baixas de plasminogênio no plasma foram encontradas e, relacionadas, a baixos níveis de albumina sérica e a magnitude da proteinúria<sup>1</sup>. Além disso, foi observado a diminuição significante dos níveis de anti-trombina III (ATIII) em pacientes nefropatas com albumina sérica inferior a 2 g/dL. Essa depleção de ATIII constitui um importante papel no desenvolvimento e aparecimento de trombose<sup>1</sup>.

Todas as alterações descritas acima corroboram diretamente para o aumento do risco de tromboembolismo, o que tornam os pacientes nefropatas grandes candidatos para o desenvolvimento de trombose.

O risco para o aparecimento de trombose venosa renal parece ser maior em paciente com a concentração albumina sérica < 2,0 g/dL. Segundo Bellomo e Atkins, eventos tromboembólicos venosos ocorrem em 40% dos pacientes com neuropatia membranosa e síndrome que apresentam hipoalbuminemia grave (< 2,0g/dL). Em contrapartida, em pacientes com concentração de albumina séria > 2,5 g/dL a incidência diminui para 2,7%. Além disso, observou-se a mortalidade precoce por tromboembolismo em aproximadamente 10% dos pacientes com nefropatia membranosa<sup>6</sup>.

Apesar do grande risco de pacientes nefropatas apresentarem efeitos trombóticos não há consenso quanto ao início de terapia profilática anticoagulante. Deve ser feito uma análise cuidadosa dos riscos de eventos trombóticos fatais e compará-los com os riscos benéficos da terapia anticoagulante profilática. É importante lembrar que paciente com hipoalbuminemia devem ser monitorado

cuidadosamente. A varfarina é um fármaco altamente ligado a albumina, e baixos níveis da mesma podem interferir no seu efeito anticoagulante<sup>1,3</sup>.

### **Considerações finais**

Pacientes com nefropatia grave e com histórico de evento tromboembólico devem iniciar a terapia profilática com anticoagulantes, caso não haja nenhuma contraindicação. Paciente com níveis séricos de albumina abaixo de 2 g/dL também devem receber tratamento anticoagulante profilático caso eles apresentem algum fator de risco para trombose, como insuficiência cardíaca congestiva, imobilização prolongada, obesidade mórbida, ocorrência de cirurgia abdominal, ortopédica ou ginecológica, entre outros. Além desses casos, pacientes com histórico familiar de tromboembolia, e com alta chance de ter predisposição genética à trombose também podem iniciar ao tratamento profilático<sup>3</sup>.

### **Referências**

1. Fahal IH, McClelland P, Hay CR, Bell GM. Arterial thrombosis in the nephrotic syndrome. *Postgrad Med J.* 1994;70(830):905-909.
2. Singhal R, Brimble KS. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: pathophysiology and clinical management. *Thromb Res.* 2006;118(3):397-407.
3. Glasscock RJ. Prophylactic Anticoagulation in nephrotic syndrome: a clinical conundrum. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(8):2221-5.
4. Wagoner RD, Stanson AW, Holley KE, Winter CS. Renal vein thrombosis in idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome: Incidence and significance. *Kidney Int.* 1983;23(2):368-74.
5. Vaziri ND, Ngo JL, Ibsen KH, Mahalwas K, Roy S, Hung EK. Deficiency and urinary loss of factors XII in adult nephrotic syndrome. *Nephron.* 1982;32(4):342-6.
6. Bellomo R, Atkins RC. Membranous nephropathy and thrombo-embolism: Is prophylactic anticoagulation warranted? *Nephron.* 1993;63(3):249-54.

# Antibioticoprofilaxia cirúrgica em adultos e obesos: cefazolina

Haline Reis de Oliveira<sup>1</sup>  
Nathália de Vargas Haar<sup>1</sup>  
Patrícia Medeiros de Souza<sup>2</sup>

## Introdução

Infecções em sítio cirúrgico (ISC) constituem uma significativa complicação pós-cirúrgica que aumenta consideravelmente a mortalidade. Torna-se necessário como rotina a administração de antibioticoterapia em cirurgia.<sup>1</sup>

A cefazolina é o fármaco de escolha em 50% dos protocolos americanos como profilaxia cirúrgica, pertencendo à classe das cefalosporinas, antibióticos beta-lactâmicos.<sup>2</sup>

A dose de cefazolina deve ser adequada ao peso do paciente, sendo recomendado um ajuste da dose em pacientes obesos, segundo sua massa corpórea, considerando as alterações farmacocinéticas observadas nesses pacientes.<sup>1,3</sup>

## Revisão Bibliográfica

A cefazolina é o antibiótico de escolha em profilaxia de cirurgias limpas ou limpo-contamina das (cesarianas, histerectomias, colecistectomia e correção de fraturas fechadas) justificado por sua meia-vida longa, que permite administração em dose única em procedimentos cirúrgicos com duração do efeito de até 4 horas. Tem efetividade antimicrobiana bem estabelecida, apresentando espectro de ação também contra enterobactéria e relativamente a um baixo custo.<sup>2,4</sup>

A dose adulta de cefazolina em profilaxia cirúrgica está bem reportada na literatura como 1 g. Em um estudo duplo cego randomizado e controlado, realizado com pacientes que receberam 1 g de cefazolina, foram demonstrados a efetividade da antibioticoprofilaxia na redução de complicações infecciosas em cirurgias de implantação de marcapasso.<sup>5</sup>

Fonseca et al.<sup>6</sup> propôs a diminuição da dosagem de cefazolina de 2g para 1g em cirurgias cesáreas, aliada a medidas administrativas e educacionais com adesão da equipe de saúde. No hospital das clínicas em Ribeirão Preto no período de 2001 a 2002 e 2003-2004 foram feitos 5.164 e 5.204 partos respectivamente sendo 1.524 (29,5%) e 1.363 (26%) cesárea.<sup>6</sup> Reduziram a dose de 2g de cefazolina para 1g de cefazolina.<sup>6</sup> Houve uma queda do consumo de 2,29 para 1,25 (45%).<sup>6</sup> O número de pacientes avaliados para infecção hospitalar aumentou de 16% para 67%, havendo uma redução de infecções de 3,34% para 2,42%, o que representou uma economia acima de US\$ 4.000 durante dois anos.<sup>6</sup>

A obesidade provoca uma complexa alteração de parâmetros farmacocinéticos como o volume de distribuição e o *clearance* corporal total, exigindo um ajuste de dose para que a efetividade antimicrobiana seja alcançada.

---

<sup>1</sup> Graduandos em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília

<sup>2</sup> Doutora em Farmacologia, professora adjunta do Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília

Um estudo com pacientes obesos submetidos à gastroplastia, que utilizaram 1g de cefazolina, demonstrou níveis plasmáticos e teciduais mais baixos do fármaco que a concentração mínima inibitória requerida para microorganismos gram-positivos e gram-negativos, que expôs esses pacientes a um maior risco de complicações pós-cirúrgicas. Entretanto, pacientes que receberam 2g de cefazolina apresentaram baixa incidência dessas infecções.<sup>1,3,7</sup>

## Conclusão

A dose adequada de cefazolina (1g) garante uma concentração plasmática e tecidual adequada que asseguram a efetividade antimicrobiana em procedimentos cirúrgicos. A escolha da dose correta do antibiótico exerce um menor impacto sobre a flora bacteriana normal do paciente e microbiológica do hospital, além de diminuir a incidência de efeitos adversos e o risco de resistência bacteriana.

O ajuste da dose de cefazolina 1g para 2g deve ser realizado em pacientes obesos para alcançar uma boa cobertura profilática e evitar complicações pós-cirúrgicas.

## Referências

1. Bratzler DW, Houck PM, Richards C, Steele L, Dellinger EP, Fry DE, et al. Use of antimicrobial prophylaxis for major surgery: baseline results from the National Surgical Infection Prevention Project. *Arch Surg.* 2005;140(2):174-82.
2. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Farmacêuticos. Formulário Terapêutico Nacional: Rename 2008. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
3. Ohge H, Takesue Y, Yokoyama T, Murakami Y, Hiyama E, Yokoyama Y, et al. An additional dose of cefazolin for intraoperative prophylaxis. *Surg Today.* 1999;29(12):1233-6.
4. Gilman AG, editor. Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica. 10 ed. Rio de Janeiro: MacGraw-Hill; 2003.
5. de Oliveira JC, Martinelli M, Nishioka SA, Varejão T, Uipe D, Pedrosa AA, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis before the implantation of pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2(1):29-34.
6. Fonseca SN, Sofia MH, Quintana S, Nogueira Fdos S, Levin AS. Successful control program to implement the appropriate antibiotic prophylaxis for cesarean section. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2008 Mar-Apr;50(2):79-82.
7. Edmiston CE, Krepel C, Kelly H, Larson J, Andris D, Hennen C, et al. Perioperative antibiotic prophylaxis in the gastric bypass patient: do we achieve therapeutic levels? *Surgery.* 2004;136(4):738-47.

# Informações sobre o tratamento dos diversos tipos de úlcera

Alcebíades Renato Nepomuceno<sup>11</sup>  
Victor Henrique Fragoso de Mendonça Santiago de Paula<sup>1</sup>  
Patrícia Medeiros de Souza<sup>2</sup>

## Introdução

O crescente envelhecimento populacional observado em praticamente todo o mundo e principalmente nos países em desenvolvimento requer o aprimoramento constante na prevenção e tratamento de eventos que influenciem a qualidade de vida dos pacientes. As úlceras são acometimentos comuns a pacientes idosos e acamados que resultam na diminuição da qualidade de vida, causando dor e aumento da morbidade e da permanência hospitalar (inclusive na terapia intensiva)<sup>1</sup>. Os idosos constituem o principal grupo de risco para o surgimento destas lesões, apresentando 70% de todos os tipos de úlcera<sup>2</sup>. O manejo adequado na prevenção e tratamento das úlceras se mostra essencial não apenas para aumento da qualidade de vida do paciente, mas também para evitar possíveis infecções secundárias principalmente em pacientes diabéticos e imunocomprometidos.

## Classificação das Úlceras

Úlceras Vasculares: causadas por déficits na qualidade do fluxo arterial ou venoso.

*Úlceras Arteriais*: são consequências da restrição de fluxo ou oclusão de uma artéria. As lesões em questão costumam ser muito dolorosas e de difícil tratamento devido a isquemia associada. A ocorrência deste tipo de úlcera é mais comum nos dedos, cabeças falangeanas e no maléolo lateral. Costumam apresentar aspecto levemente pálido e pouco exsudato, evoluindo comumente com gangrena e necrose do tecido.

*Úlceras Venosas*: causadas pelo edema não-controlado relacionado a hipertensão venosa (geralmente consequência de uma trombose venosa profunda (TVP), síndrome pós-flebítica, obesidade, insuficiência cardíaca congestiva ou trauma severo de membros inferiores. Costumam apresentar hiperpigmentação devido ao depósito de células vermelhas, eritema, edema e exsudato seroso. Úlceras venosas não-tratadas podem dar origem a linfedemas.

Úlceras Neuropáticas: são geralmente associadas à diabetes e causados devido a neuropatia sensorial possivelmente associada a presença de doença vascular periférica oclusiva e/ou a presença de deformações ósseas. A falta de sensibilidade, principalmente nos pés, pode submeter a região a pressão persistente e evolução de lesões primárias dando origem as lesões mais frequentes (o pé diabético é a mais comum).

Úlceras de Pressão: causadas pela pressão exercida pelo próprio corpo do paciente, principalmente em áreas de proeminência óssea, quando o mesmo permanece por

---

<sup>1</sup> Graduando em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília

<sup>2</sup> Doutora em Farmacologia, professora adjunta do Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

algum tempo na mesma posição (algumas horas podem ser suficientes para o surgimento de úlceras de pressão em pacientes com alto risco para sua formação<sup>2</sup>).

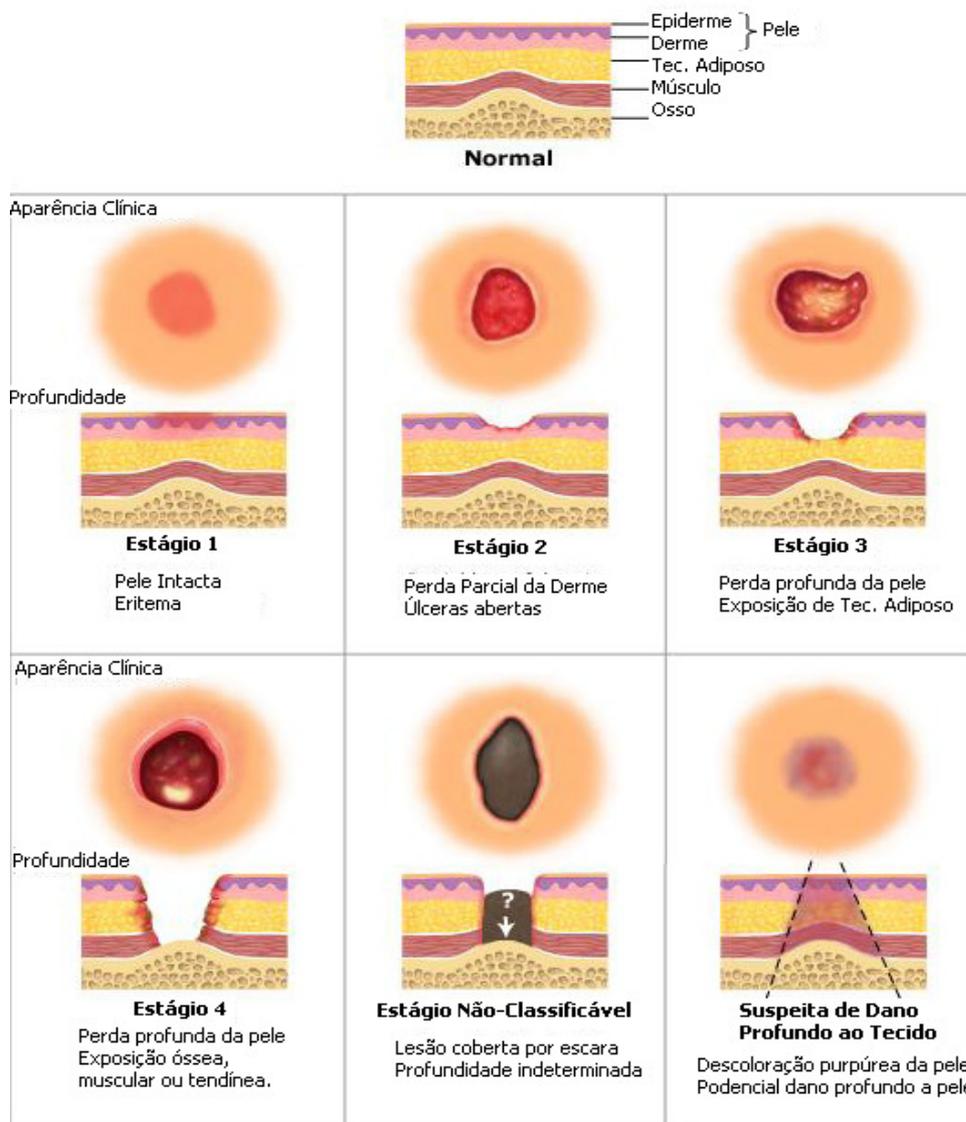


Figura 1 – Classificação das úlceras de pressão.

Fonte: Adaptado de Berlowitz<sup>1</sup>.

## Tratamento das Úlceras

A cicatrização de ferimentos crônicos envolve três considerações principais: balanço bacteriano, manejo do tecido necrótico e controle da umidade<sup>2</sup>. Estes aspectos serão abordados a seguir:

**Balanço Bacteriano:** todos os ferimentos crônicos possuem algum nível bacteriano, o que torna importante diferenciar a colonização da infecção bacteriana, já que esta última pode atrapalhar sua cicatrização. Sinais de infecção bacteriana incluem mudança de um exsudato seroso para um exsudato purulento, odor fétido e sangramento.

O tratamento das infecções é determinado pela profundidade e extensão da infecção. A limpeza de lesões infectadas de menor profundidade pode ser realizada com agentes tópicos como clorexidina e betadina (possuem maior espectro de ação

e baixa toxicidade ao tecido), ácido acético (efetivo contra pseudomonas), dentre outros (como peróxido de hidrogênio, bacitracina, etc)<sup>2</sup>. Os agentes baseados em prata, como, por exemplo, os hidrogéis, alginatos, espumas, curativos compressivos e para terapia com pressão negativa também podem ser utilizados no tratamento de infecções superficiais<sup>2</sup>. As diferenças entre estes últimos serão descritas mais a frente.

Já os agentes sistêmicos, seja de uso oral (lesões mais superficiais) ou intravenoso (para casos mais graves de celulite e osteomielite), devem ser usados de acordo com o possível agente infectante<sup>2</sup>. A flora microbiana encontrada em úlceras crônicas depende do tempo desde o surgimento. Lesões recentes geralmente são infectadas por *S. aureus* e estreptococos beta-hemolíticos<sup>2</sup>. Após quatro semanas geralmente ocorre o surgimento de bactérias gram-negativas como *Proteus*, *E. coli* e *Klebsiella*<sup>2</sup>. Após este período pode ocorrer a infecção por microorganismos anaeróbios<sup>2</sup>.

Debridamento do Tecido Necrótico: a necrose tecidual é outro fator que diminui a cicatrização de feridas agudas e crônicas. O debridamento do tecido necrótico só é recomendado em lesões onde o fluxo sanguíneo está preservado<sup>2</sup>. Tal procedimento pode ser realizado de maneira mecânica (podendo incluir analgesia prévia para diminuir o desconforto do paciente) ou autolítica (o ferimento é coberto com curativos como hidrogéis, filmes e hidrocolóides e as enzimas do próprio paciente realizam o debridamento)<sup>2</sup>. Nesta modalidade é importante realizar uma limpeza bastante criteriosa antes da aplicação do curativo. O debridamento com larvas maggot sem se mostrado eficaz na degradação do tecido necrótico, na digestão de bactérias e na diminuição do tamanho da ferida, no entanto é uma opção ainda em desenvolvimento<sup>2</sup>.

Controle da Umidade: a umidade mostrou-se também determinante no processo de cicatrização das úlceras. O exsudato observado em úlceras agudas, rico em fatores de crescimento, auxilia na cicatrização. O exsudato de úlceras crônicas, por sua vez, é rico em metaloproteinases (MMPs) que atrapalham tal processo<sup>2</sup>. Desta forma a umidade deve ser controlada de acordo com a ferida que está sendo tratada.

Curativos para o Aumento da Umidade:

*Filmes Transparentes*: são constituídos de poliuretano ou polímero sintético, podendo ser adesivos ou não. Estes possuem baixo poder absorvivo, podendo ser utilizados em úlceras superficiais, não-exsudativas e em processo avançado de cicatrização<sup>2</sup>.

*Hidrocolóides*: são constituídos de carboximetilcelulose combinado com pectina. O gel presente no curativo absorve a umidade formando um complexo com o exsudato da ferida com potencial hidratante, sendo assim útil no debridamento autolítico<sup>2</sup>. Após sua retirada observa-se um gel residual que pode apresentar odor fétido e não deve ser considerado com infecção, requisitando assim limpeza prévia da ferida antes de outros procedimentos<sup>2</sup>. O seu uso não é recomendado em pacientes com insuficiência arterial, vasculites e infecções<sup>2</sup>.

*Hidrogel*: são curativos semi-oclusivos compostos de polímeros hidrofílicos úteis no debridamento autolítico com exsudato ausente ou moderado<sup>2</sup>. São úteis em queimados, porém não devem ser utilizados em úlceras isquêmicas<sup>2</sup>. Apresentam boa transparência e permitem acompanhar a cicatrização sem retirar o curativo.

Podem ser utilizados para manter a umidade na ferida ou para aumentar o debridamento (geralmente utilizado com um curativo secundário)<sup>2</sup>.

#### Curativos para Redução da Umidade:

*Curativos com Alginato de Cálcio:* são compostos de polissacarídeos que permitem uma troca de íons sódio-cálcio entre o exsudato e o curativo, influenciando no mecanismo de coagulação<sup>2</sup>. Tal processo retém umidade e torna tal curativo útil no tratamento de feridas infectadas e/ou com exsudato sanguinolento<sup>2</sup>. Após sua retirada também pode deixar odor fétido e a limpeza da ferida é necessária antes da sua troca.

*Espumas:* são constituídos por um poro absorvente hidrocélular de poliuretano com uma camada semioclusiva<sup>2</sup>. Este tipo de curativo tem uma maior taxa de transmissão através do curativo, oferecendo assim um maior potencial absorvente. Estes curativos podem ser aderentes ou não, possuindo variadas formas e se adaptando a diversas superfícies, sendo assim recomendados para úlceras altamente exsudativas<sup>2</sup>.

*Hidrofibra:* são curativos constituídos com sódio altamente absorvente (CMC) indicados para ferimentos com exsudato moderado ou intenso<sup>2</sup>. São úteis no tratamento de úlceras venosas crônicas<sup>2</sup>.

Enxertos Sintéticos da Pele: estes enxertos têm como objetivo repor áreas de extensa lesão tecidual para diminuir complicações de tecidos adjacentes e facilitar o processo de cicatrização, sendo especialmente úteis nas úlceras vasculares<sup>2</sup>.

#### **Referências**

1. Berlowitz D, Berman RS, Schmader KE, Collins KA. Pressure ulcers: Epidemiology; pathogenesis; clinical manifestations; and staging. This topic last updated: August 11, 2009. In: UpToDate Inc. [database on the Internet]. Waltham (MA); 2011 [cited 2011 May]. Available from: <http://www.uptodate.com>. subscription required to view.
2. Gist S, Tio-Matos I, Falzgraf S, Cameron S, Beebe M. Wound care in the geriatric client. Clin Interv Aging. 2009;4:269-287.

# Protocolo para Tratamento de Raiva Humana no Brasil (Comentado)

Ellen Lidiane<sup>1</sup>  
Glívia Silva de Santana<sup>1</sup>  
Jaqueline de Oliveira Pinto Araújo<sup>1</sup>  
João Carlos Sousa Maciel<sup>1</sup>  
Juliana de Freitas Ferreira<sup>1</sup>  
Kaian Amorim Teles<sup>1</sup>  
Laise Ananias de Moraes<sup>1</sup>  
Nãna marina moreno dos santos<sup>1</sup>  
Pedro André Carvalho de Alcântara<sup>1</sup>  
Priscila dos Santos Dorneles<sup>1</sup>  
Rildo Costa Farias<sup>1</sup>  
Simone Wense Dias Akonteh<sup>1</sup>  
Tayse Mendes Moraes<sup>1</sup>  
Thais Cristina Marques Lima Costa<sup>1</sup>  
Valéria Santos da Silva<sup>1</sup>  
Patrícia Medeiros de Souza<sup>2</sup>

## 1 Introdução

Atualmente ainda existem algumas doenças infecto contagiosas que preocupam não somente a população, mas também os profissionais de saúde. A raiva humana é uma delas. Ainda nos dias atuais, a raiva representa um sério problema de saúde pública e produz grandes prejuízos econômicos a pecuária. A distribuição da raiva é mundial, com cerca de 40.000 a 70.000 mortes ao ano, quase todas em países em desenvolvimento<sup>1</sup>.

A raiva é uma antropozoonose transmitida ao homem pela inoculação do vírus da raiva, contido na saliva de animais infectados, principalmente por meio de mordeduras. Trata-se de uma encefalite aguda, que leva as vítimas ao óbito em praticamente 100% dos casos, sendo uma das mais antigas doenças conhecidas.

A partir de 2004, os morcegos hematófagos se tornaram o principal transmissor da raiva na América Latina e, em particular, no Brasil.

Em 2004, nos Estados Unidos, registrou-se o primeiro relato, na literatura internacional, de cura da raiva em paciente que não recebeu vacina. Nesse caso, foi realizado um tratamento com base na utilização de antivirais e sedação profunda, denominado de Protocolo de Milwaukee<sup>2</sup>.

O protocolo utilizado tem por objetivo orientar a condução clínica de pacientes suspeitos de raiva, na tentativa de reduzir a mortalidade da doença e, quanto à utilização, é recomendado para todo paciente com suspeita clínica de raiva, que tenha vínculo epidemiológico e profilaxia de raiva humana inadequada<sup>2</sup>.

Em 2008, no Brasil, um tratamento semelhante ao utilizado na paciente norte-americana foi aplicado em um jovem na cidade de Recife<sup>2</sup>. Em decorrência da

---

<sup>1</sup> Graduando em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

<sup>2</sup> Doutora em Farmacologia, professora adjunta do Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

localização e da adaptação de alguns procedimentos do protocolo, ele foi denominado Protocolo de Recife.

Um dos fatores que contribuem para o possível tratamento em qualquer doença é o diagnóstico da doença em estágio inicial, pois há uma melhor orientação ao paciente das medidas a serem tomadas. Há muitas interfaces entre a raiva humana e a animal. Na vigilância da raiva, os dados epidemiológicos são essenciais tanto para os médicos, para que seja tomada a decisão de tratamento pós-exposição, quanto para os veterinários, que devem adotar medidas relativas ao animal envolvido<sup>3</sup>.

A informação para a vigilância epidemiológica destina-se à tomada de decisões – informação para a ação. De acordo com a portaria nº 5, de 21 de fevereiro de 2006, todo caso humano suspeito de raiva humana é de notificação individual, compulsória e imediata aos níveis municipal, estadual e federal<sup>3</sup>.

Historicamente a notificação compulsória tem sido a principal fonte da vigilância epidemiológica, a partir da qual, na maioria das vezes, se desencadeia o processo informação-decisão-ação<sup>3</sup>.

Para utilização desse protocolo deve ser assinado termo de consentimento livre e esclarecimento pelo paciente ou responsável<sup>2</sup>.

Imediatamente ou até 72 horas após a notificação de um caso de raiva, deve-se iniciar a investigação epidemiológica para permitir que as medidas de controle possam ser adotadas. O instrumento de coleta de dados, a ficha epidemiológica disponível no Sinan (Sistema de Informações de Agravos de Notificação), contém os elementos essenciais a serem coletados em uma investigação de rotina<sup>3</sup>.

Para confirmar a suspeita diagnóstica devem-se anotar na ficha de investigação dados da história, manifestações clínicas e antecedentes de exposição às prováveis fontes de infecção<sup>3</sup>. Inicialmente, apesar de ser variável, deve-se analisar o período de incubação. O período de incubação é extremamente variável, desde dias até anos, com uma média de 45 dias no homem e de dez dias a dois meses no cão. Em crianças, existe tendência para um período de incubação menor que no indivíduo adulto<sup>3</sup>.

O período de transmissão também é variável, sendo que mais limitado do que o período de incubação, pois se verifica que pode ocorrer no período inferior a uma semana. Nos cães e gatos, a eliminação de vírus pela saliva ocorre de 2 a 5 dias antes do aparecimento dos sinais clínicos, persistindo durante toda a evolução da doença<sup>3</sup>.

Por ser mais comum a doença em cães e gatos, os estudos e dados sobre a doença são mais precisos para esses animais. Em relação aos animais silvestres, há poucos estudos sobre o período de transmissão, sabendo-se que varia de espécie para espécie. Por exemplo, especificamente os quirópteros podem albergar o vírus por longo período, sem sintomatologia aparente<sup>3</sup>.

Após um período variável de incubação, aparecem os pródromos que duram de dois a quatro dias e são inespecíficos. Os sintomas mais comuns são mal-estar geral, pequeno aumento de temperatura, anorexia, cefaléia, náuseas, dor de garganta, entorpecimento, irritabilidade, inquietude e sensação de angústia. Podem ocorrer hiperestesia e parestesia no trajeto de nervos periféricos, próximos ao local da mordedura, e alterações de comportamento<sup>2</sup>.

Na fase neurológica é importante identificar de acordo com as duas apresentações clássicas da doença: forma furiosa (relacionada principalmente a vírus transmitidos por canídeos) e forma paralítica (associada, na maioria dos casos, a vírus transmitidos por morcegos)<sup>2</sup>, pois os sintomas são variáveis.

É importante esse controle quanto ao diagnóstico e pródromo. Se não forem feitos adequadamente, as consequências podem ser agravantes, haja vista que esses procedimentos são necessários não somente para o tratamento, mas também para a vigilância epidemiológica. Todos os mamíferos são susceptíveis à infecção pelo vírus da raiva. Não há relato de casos de imunidade natural no homem. A imunidade é conferida através de vacinação, acompanhada ou não por soro<sup>3</sup>.

Existem três possibilidades de profilaxia inadequada que é quando o paciente recebeu esquema de pós-exposição incompleto, não recebeu o esquema profilático de pós-exposição de raiva humana ou não recebeu o esquema de pós-exposição em tempo oportuno.

Como critérios de exclusão ao protocolo são verificados pacientes sem história de febre, com história de doença superior a 14 dias, com doença que não tenha vínculo epidemiológico com a raiva, com profilaxia de raiva humana pós-exposição completa e em tempo oportuno, pacientes que têm confirmado outra doença verificada a partir de diagnóstico diferenciado e paciente com doença associada grave ou incurável, ou com sequela neurológica prévia limitante, ou que o investimento terapêutico seja contraindicado<sup>2</sup>.

## 2 Diagnóstico

Serão realizados 2 tipos de diagnóstico, Será realizado um diferencial, levando em consideração doenças infecciosas e não infecciosas, e outro específico de raiva. Das doenças infecciosas serão analisadas outras encefalites virais, especialmente as causadas por outros rhabdovírus e arbovírus; enterovirose; tétano; pasteurelose por mordedura de gato e de cão; infecção por vírus B (*Herpesvírus simiae*) por mordedura de macaco; botulismo; febre por mordida de rato (Sodóku); febre por arranhadura de gato (linforreticulose benigna de inoculação); e tularemia<sup>2</sup>.

As doenças não infecciosas a serem consideradas são Síndrome de Guillain-Barré; encefalomielite difusa aguda (Adem); intoxicações; quadros psiquiátricos; e encefalite pós-vacinal<sup>2</sup>.

Para diagnóstico específico da raiva, pode ser realizado por meio da identificação do antígeno rábico pela técnica de Imunofluorescência Direta – IFD<sup>2</sup> com células de córnea, na região da nuca (folículo piloso) ou da saliva. A prova se baseia no exame microscópico de impressões de fragmentos de tecido “tratados” com conjugado específico e submetidos à luz ultravioleta<sup>1</sup>.

As técnicas de biologia molecular, como o RT-PCR e a *semi-nested* RT-PCR representam importantes instrumentos para o diagnóstico *ante-mortem* a partir da saliva, do folículo piloso e do líquido cefalorraquidiano<sup>2</sup>. Porém, nenhuma das técnicas isoladamente, apresenta 100% de sensibilidade, mas o conjunto delas aumenta consideravelmente a probabilidade da confirmação laboratorial de uma suspeita clínico-epidemiológica de raiva humana<sup>2</sup>.

Este exame possui alto valor preditivo positivo e baixo valor preditivo negativo, ou seja, caso o resultado venha negativo, este não afasta a possibilidade da doença.

Em casos nos quais não há histórico de vacinação do paciente, a pesquisa de anticorpos no soro oferece uma importante contribuição para o diagnóstico *in vivo*. A presença de anticorpos no LCR, mesmo após vacinação, também sinaliza infecção pelo vírus da raiva<sup>1</sup>.

Outras contribuições importantes do laboratório de diagnóstico são a análise antigênica dos vírus isolados e o estudo genômico<sup>1</sup>.

## **2.1 Coleta e remessa de material para diagnóstico**

A raiva é uma doença que se apresenta de forma variável nas diferentes espécies de mamíferos, razão pela qual todo animal suspeito deve ter o sistema nervoso central coletado e enviado, em condições adequadas, ao laboratório de diagnóstico, para a confirmação de uma suspeita clínica<sup>1</sup>.

Diante de uma suspeita clínico-epidemiológica de raiva humana, deve-se comunicar imediatamente à Secretaria Estadual de Saúde<sup>2</sup> e realizar o seu envio aos laboratórios responsáveis pelo diagnóstico.

As amostras colhidas serão encaminhadas ao Lacen e para o Laboratório Nacional de Referência (Instituto Pasteur-SP), devendo, portanto, ser fracionadas na primeira coleta (colher duas amostras de cada espécime clínico). As coletas sucessivas para confirmação diagnóstica deverão ser encaminhadas apenas ao Instituto Pasteur-SP.

### **2.1 Descrição do material**

#### **2.2.1 Folículo piloso**

Amostras de biópsia de pele (0,5 a 1,0cm<sup>2</sup>) da região da nuca, próximo ao couro cabeludo (folículo piloso), devem ser coletadas com bisturi descartável<sup>2</sup>.

#### **2.2.2 Saliva**

Devem ser coletados 2mL de saliva e acondicionados em tubos hermeticamente fechados. Essa coleta precisa ser realizada antes da higienização bucal do paciente, da aspiração e dos procedimentos fisioterápicos<sup>2</sup>.

#### **2.2.3 Soro**

Coletar 5 mL de sangue e obter imediatamente o soro, para minimizar a hemólise<sup>2</sup>.

#### **2.2.4 Líquido cefalorraquidiano – LCR**

A coleta do LCR (2mL) será feita por meio de punção na região lombar<sup>2</sup>.

### **2.3 Acondicionamento das amostras**

O laboratório de diagnóstico de raiva deverá receber amostras em bom estado de conservação, devidamente identificadas e com ficha de remessa de material suficientemente elucidadora<sup>1</sup>.

Todas as amostras devem ser mantidas em condições de congelamento, até o momento do encaminhamento aos laboratórios de diagnóstico de raiva<sup>2</sup>.

O *imprint* de córnea deverá ser coletado apenas uma vez, seguindo a mesma rotina da primeira coleta de LCR, soro e folículo piloso<sup>2</sup>.

Os resultados laboratoriais serão emitidos em até 72 horas após o recebimento das amostras<sup>2</sup>.

Caso o paciente evolua a óbito, deverá ser feita necropsia e o encéfalo será dividido exatamente em duas partes iguais (corte sagital). Cada metade será enviada

a um laboratório para exames: laboratório estadual ou regional, para fazer pesquisa de inclusão viral.

### 3 Condução Inicial

A condução segue-se com três estágios: suspeita, confirmação e monitoramento. Deve-se destacar que todos os procedimentos quando da suspeita, são repetidos na confirmação e no monitoramento. A confirmação ratifica-se com exames laboratoriais.

Em caso de suspeita deve-se procurar um hospital de referência (cada Estado possui pelo menos um), o paciente deve ser isolado de contato físico na UTI e deve-se providenciar acesso venoso central, sondagem vesical de demora e sondagem nasoenteral. Deverá ser feita uma pequena alteração na alimentação, sendo necessária adoção de dieta hipercalórica e hiperproteica.

O paciente será mantido normovolêmico, será submetido à intubação traqueal e mantido em local com boa oxigenação, no caso de sedação para adaptação à ventilação mecânica deve-se seguir a rotina do serviço. [sugere-se o uso de Midazolam (0,03 a 0,6mg/kg/h) associado a Fentanil (1 a 2mcg/kg/h)] e evitar o uso de barbitúricos e propofol.

É recomendado nimodipina – 60mg via enteral de 4h/4h, vitamina C – 1g IV ao dia, profilaxia para TVP em casos de profilaxia de hemorragia digestiva alta é indicado utilizar ranitidina (50mg IV de 8h/8h) ou inibidor de bomba de prótons e profilaxia de úlcera de pressão.

Para reduzir o risco de lesão neurológica secundária, é necessário manter a cabeceira elevada a 30° com cabeça centralizada em relação ao tronco e não deixar de fazer a mudança de decúbito a cada três horas.

Como conduta após a confirmação deve-se manter todas as condutas descritas anteriormente e acrescentar as relacionadas a seguir: amantadina – 100mg via enteral de 12h/12h; não usar ribavirina, biopterina – 2mg/kg via enteral de 8h/8h (disponível no Ministério da Saúde). Para sedação profunda deve-se usar: midazolam (1mg/kg/h a 2mg/kg/h) associado à ketamina (2mg/kg/h) – suspender fentanil se estiver em uso. As doses descritas não devem ser muito aumentadas; caso seja necessário, para otimizar a sedação é recomendado associar fentanil. Ainda como recomendações, deve-se evitar o uso de barbitúricos e propofol e monitorar com escala de sedação (Ramsey VI), com BIS, ou EEG. úlcera de pressão. O monitoramento é iniciado imediatamente quando o paciente for internado na UTI e pode ocorrer das seguintes formas:

- Contínua: ECG; oximetria de pulso; capnografia (quando em ventilação mecânica); PAM (se instabilidade hemodinâmica); BIS ou EEG (quando disponível); e temperatura central (quando monitor disponível).
- Intermitente: PA (PNI) de 2h/2h; PVC de 4h/4h; glicemia capilar de 4h/4h; diurese de 4h/4h; balanço hídrico de 12h/12h; temperatura central de 2h/2h (se não puder ser contínua); densidade urinária de 4h/4h; e dosagem sérica de Na<sup>+</sup> duas vezes ao dia.

## 4 Exames e Condutas Clínicas Sequenciais

### 4.1 Exames

A. Exames laboratoriais

B. Exames de imagem.

#### A. EXAMES LABORATORIAIS

Tabela A.1 – Exames laboratoriais:

EXAMES LABORATORIAIS	
EXAME	COLETA
Dosagem sérica de sódio	Diária
Gasometria arterial	Quantas vezes forem necessárias
Magnésio * (relacionado aos vasoespamos)	Diária
Zinco	semanal
Hormônios tireoidianos	semanal

Tabela A.2 – Dosagem de Biopterina

DOSAGEM DE BIOPTERINA (BH4)			
Tecido	Coleta	Situação	Conduta Clínica
		Presença de Bh4	Mantém a rotina do Protocolo de Recife.
LCR	Após administração de Biopterina	Deficiência de BH4	a. 5mg/kg/dia, dividido em duas tomadas por dois dias, seguido de b. 10mg/kg/dia, dividido em duas tomadas por dois dias, seguido de c. 20mg/kg/dia, dividido em duas tomadas; manter esta dosagem durante 4 a 6 meses.

Tabela A.3 – Dosagem de anticorpos antirrábicos

DOSAGEM DE ANTICORPOS ANTIRRÁBICOS			
Tecido	Coleta	Suspensão de coleta	Conduta Clínica
Soro	2X/semana	a. Nível de anticorpos considerado aceitável para que se retire a sedação (3-5UI/ml no LCR). b. Paciente fora do coma, após a suspensão da sedação, sem sinais de edema cerebral.	Suspensão da sedação: (nível de anticorpos no LCR de 3-5UI/ml.)  Imunomodulação: altos títulos de anticorpos no LCR
LCR	1x/semana	c. Não haja elevação rápida dos níveis de anticorpos (discutir com consultores) ou seu títulos não sejam muito elevados (>10UI/ml no LCR).	(>10UI/ml no LCR) ou elevação rápida (discutir com consultores); usar corticosteroide.

Tabela A.4 – RT-PCR

RT-PCR			
Tecido	Coleta	Suspensão de coleta	Conduta Clínica
Saliva	2X/semana		
Fólico Piloso	1x/semana	3 amostras negativas.	Suspensão do isolamento de contato.
LCR	1X/semana		

## B. EXAMES DE IMAGEM

Tabela B.1 – Exames de imagem

EXAMES DE IMAGEM		
EXAME	PERÍODO	APLICAÇÃO
Doppler transcraniano – DTC	Diariamente a partir do internamento na UTI. - Suspender após 15 dias de doença se não houver alterações.	Diagnóstico precoce de vasoespasmo cerebral
Ressonância nuclear magnética de encéfalo – RNM	*Mais precocemente possível	- Importante no diagnóstico diferencial. - Não imprescindível para condução da raiva. - avaliando -*Risco-benefício do transporte.
Tomografia computadorizada – TC	Não é indicada rotineiramente.	Vigência de complicações.

## 5 Complicações

### 5.1 Hipernatremia

Apresenta como sinais clínicos a desidratação e o surgimento de diabetes insipidus. Para o quadro de desidratação, o Protocolo recomenda que se faça hidratação a fim de manter a pressão venosa central e evitar hiperviscosidade<sup>1</sup>.

O controle da diabetes, nesse caso, é feito através do uso de desmopressina (1-3 doses a cada 12h-24h, por via intranasal) ou vasopressina – por via intravenosa ou subcutânea, bem como reposição volêmica.<sup>1</sup>

A desmopressina é um análogo sintético do hormônio hipofisário vasopressina. Sua ação farmacológica consiste em antidiurese e hemóstase (interrupção do fluxo sanguíneo)<sup>1</sup>.

## 5.2 Hiponatremia

Decorre de uma série de outras complicações, sendo estas:

- **Síndrome de Secreção Inapropriada do Hormônio Antidiurético (SSIHAD)**, resultante de hipervolemia – excesso de fluidos no sangue. De acordo com o protocolo, deve-se dosar ácido úrico sérico após reposição de íons de sódio, fazer restrição hídrica para evitar a desidratação e a hiperviscosidade e efetuar controle rigoroso da concentração de sódio na corrente sanguínea.
- **Síndrome Cerebral Perdedora de Sal (SCPS)** – hipovolemia. Possui recomendações semelhantes às da SSIHAD: dosagem de ácido úrico sérico após reposição de sódio; reposição venosa de Na<sup>+</sup> em associação com reposição enteral; limitação da elevação diária de Na<sup>+</sup> em 10-12mEq/L; considerar uso de hidrocortisona, um anti-inflamatório; e fazer o controle da concentração de sódio.
- **Disautonomia** – disfunção no sistema nervoso autônomo. Orienta-se fazer aumento de sedação, associando com opiáceos, se necessário, como a morfina, por exemplo; realizar avaliação cardíaca com ecocardiograma e curva de enzimas; associar, se necessário, atropina, marcapasso provisório e ou vasopressor.
- **Hipertensão Intracraniana** – HIC. Há a instrução de que se faça tomografia computadorizada sem contraste de urgência; monitoramento da pressão intracraniana (caso esteja acima de 20mmHg, fazer osmotherapia com manitol a 20% ou solução salina hipertônica a 7,5%, para fins de controle da osmolaridade); não hiperventilar; e manter nível de Na<sup>+</sup> sérico entre 150-155 mEq/L.
- **Herniação** – movimentação do cérebro normal para regiões próximas devido ao efeito de uma massa compressora, geralmente causada por um tumor, trauma ou infecção. Recomendam-se os procedimentos de osmotherapia e hiperventilação até reverter anisocoria, que consiste no tamanho desigual das pupilas; realizar tomografia computadorizada sem contraste de urgência, bem como monitoramento da pressão intracraniana.
- **Vasoespasmismo Cerebral** - representa um aumento acentuado do fluxo em artéria cerebral média e em artéria vertebral. Deve ser confirmado por angiografia – radiografia do sistema vascular cerebral após injeção de meio contrastante; monitorar pressão intracraniana e Doppler transcraniano; e controle do nível sérico de magnésio e reposição, caso haja necessidade.

## 6 Convulsões

Ressalta-se que as convulsões em pacientes diagnosticados com raiva podem ser advindas tanto de hipertensão intracraniana quanto de vasoespasmismo cerebral, ou ainda de ambos. Contudo, o protocolo prevê um único tratamento, constituído por administração de diazepínico, hidantalização e outras drogas conforme rotina.

## **7 Infecções**

O paciente com raiva cursa com febre (poiquilotermia) e pode apresentar leucocitose (aumento transitório do número de leucócitos) com neutrofilia não relacionada à infecção bacteriana.

Sugere-se investigação clínico-laboratorial e microbiológica exaustiva para o diagnóstico de infecções secundárias.

## **8 Morte Encefálica – ME**

Em caso de morte encefálica não está indicada a suspensão do protocolo. Os procedimentos devem ser os seguintes:

- Suspensão da sedação
- Nova avaliação clínica e neurológica após 48h.
- Caso persistam os sinais de ME, abrir protocolo conforme legislação vigente.
- O exame confirmatório deve ser de avaliação de fluxo sanguíneo cerebral ou de atividade metabólica – não usar eletroencefalograma.

Uma vez confirmada a morte encefálica, suspende-se o protocolo e se seguem as orientações legais. Não havendo a confirmação, mantém-se o protocolo, porém sem reinício de sedação; procede-se com reavaliação periódica de fluxo e ou metabolismo cerebral.

## **9 Justificativa para a Adoção da Terapia**

O Protocolo para Tratamento de Raiva Humana no Brasil e o Guia de Vigilância Epidemiológica, ambos editados pelo Ministério da Saúde, estabelecem condutas antes e após a confirmação diagnóstica. O objetivo desta seção é apresentar a justificativa de adoção da terapia a ser implementada.

### ***9.1 Conduta Antes de ter o Diagnóstico Confirmado Laboratorialmente***

#### **9.1.1 Dieta hipercalórica e hiperproteica**

A manutenção do quadro clínico no momento da suspeita da doença é fundamental. A dieta hipercalórica e hiperproteica sugere necessidade aumentada de energia e proteínas. É indicada por via enteral quando possível (pode apresentar disfagia), mas quando isso não é possível é indicado o uso da sonda gastrointestinal para adultos; em crianças, em posição pós-pilórica. Devido ao quadro clínico apresentado por pacientes com suspeita de raiva humana, como anorexia, febre, convulsões, espasmos de músculos involuntários, espasmos dos músculos da laringe, faringe e língua que ocorrem quando o paciente vê ou tenta ingerir líquido (hidrofobia), normalmente não há ingestão de nutrientes, podendo ocorrer perda ponderal significativa. Devido à disfagia e à hidrofobia, há uma grande perda de nutrientes, os quais devem ser repostos por essa via. O trabalho prejudicado dos músculos em geral também explica o uso dessa dieta, pois é necessária energia para melhor ação desse tecido. Por isso, a dieta hipercalórica e hiperproteica são fundamentais para se obter bons resultados<sup>4</sup>.

### **9.1.2 Manter paciente normovolêmico, usando soluções isotônicas**

A apresentação de hidrofobia sugere hipovolemia. É fundamental que a quantidade de sangue circulando no corpo seja de 75 mL/kg para manter o coração em bom funcionamento, sem que ocorra disautonomia<sup>5</sup>. É necessário, nesse caso, o uso de soluções isotônicas para manter a pressão osmótica e, conseqüentemente, o bom funcionamento das células e funções corporais.

### **9.1.3 Suporte ventilatório**

Seguir a rotina do serviço, garantindo boa oxigenação, normoventilação e proteção pulmonar. A aerofobia e os espasmos musculares (faringe, laringe e brônquios) dificultam a passagem de ar, impedindo o paciente de apresentar quadro respiratório normal, necessitando, assim, de suporte ventilatório para substituir a respiração espontânea. Sua principal função é manter a boa ventilação, melhorar a perfusão e proporcionar a higiene brônquica (aspiração de secreções), diminuindo assim o trabalho respiratório e minimizando a fadiga muscular<sup>6</sup>.

### **9.1.4 Sedação para adaptação à ventilação mecânica**

Midazolam (0,03 a 0,6mg/kg/h) associado a Fentanil (1 a 2mcg/kg/h); se disponível, trocar Fentanil por Ketamina (0,5 a 1,0mg/kg/h). Caso não tenha Ketamina, providenciar para uso obrigatório quando confirmado raiva; evitar barbitúricos e propofol e monitorar com escala de sedação (Ramsey IV), índice bispectral (BIS) ou eletroencefalograma (EEG)

A sedação e a analgesia envolvem o uso de medicamentos analgésicos e sedativos para permitir que os médicos realizem procedimentos com eficácia, enquanto o paciente é monitorado quanto aos potenciais efeitos adversos. Para o paciente acometido por raiva, é exigida a sedação dissociativa, assim entendido o estado de transe cataléptico em que o paciente experimenta profunda analgesia e amnésia, mas mantém os reflexos protetores das vias aéreas, respiração espontânea e estabilidade cardiopulmonar. A ketamina é o agente farmacológico usado para sedação que produz esse estado<sup>7</sup>.

Os benzodiazepínicos (Midazolam) são comumente utilizados para a sedação mínima, produzem amnésia, mas não possuem propriedades analgésicas. Eles penetram a barreira hemato-encefálica rapidamente. Assim, esses dois medicamentos (Midazolam e ketamina) são indicados na sedação para adaptação à ventilação mecânica em pacientes acometidos por raiva. O fato de ser lipofílicos exige cuidado adicional<sup>8</sup>.

Por outro lado, os barbitúricos agem sobre o Sistema Nervoso Central e podem causar depressão profunda. O propofol, um anestésico geral, apresenta sinergismo de ação farmacológica quando administrado em associação com barbitúricos e ou benzodiazepínicos<sup>9</sup>. O Fentanil, um opiáceo, possui ação sobre a musculatura, causando rigidez; isso agrava o estado de saúde de um paciente acometido por raiva<sup>10</sup>. Assim, NÃO é recomendada a administração desses três produtos em um paciente acometido por raiva.

### **9.1.5 Nimodipina**

Administrar 60mg, via enteral, de 4/4h. A nimodipina possui um melhor efeito sobre as artérias cerebrais e, por ser um composto lipofílico, é praticamente insolúvel em água. Esse medicamento é um bloqueador seletivo dos canais de cálcio e também um potente vasodilatador; já que o vírus da raiva age principalmente no sistema nervoso central, a Nimodipina ajuda a combater os efeitos desse vírus<sup>11</sup>.

### **9.1.6 Vitamina C**

Administrar 1g IV ao dia. A vitamina C atua positivamente em mecanismos de resistência contra infecções, assim como sobre a resposta imune. Geralmente, é essa vitamina que aumenta a quimiotaxia de macrófagos e granulócitos, aumenta, ainda, a fagocitose de ambas as células. É uma vitamina que é necessária para a indução de hipersensibilidade tardia, isto é, imunidade celular. Aparentemente, não há efeito sobre a produção de anticorpos devido à ação de vitamina C. A utilização de vitamina C no tratamento da raiva humana deve-se ao aumento da eficiência da imunização. Em estudos feitos, observou-se que doses relativamente baixas de vitamina C têm um efeito semelhante ao de megadoses; a vitamina C é tida como um grande imunopotencializador<sup>12</sup>.

### **9.1.7 Profilaxia para trombose venosa profunda (TVP)**

Usar dose recomendada para pacientes de alto risco e preferir heparina de baixo peso molecular. Segundo a OMS, a profilaxia pré-exposição deve ocorrer naqueles que planejam visitar alguma região ou país endêmico em raiva, principalmente se for um lugar mais distante do centro urbano, onde haja uma assistência adequada -a fim de se prevenir doenças e complicações futuras- sendo que a provisão de profilaxia pós-exposição não é garantida<sup>13</sup>.

No caso de já ter havido contato com a doença, a profilaxia é feita para que se previna o estabelecimento de infecção por meio da raiva, tratando-se a ferida - medida de primeiros socorros- e, depois, administrando-se a vacina da raiva. Em caso de exposição categoria III (mordedura única ou múltipla ou arranhadelas, lambidelas em pele lesada, contaminação nas mucosas com saliva e contato com morcegos), também deve ser administrada a imunoglobulina da raiva, sendo que ambas as vacinas devem ser efetuadas por ou sob supervisão direta médica<sup>13</sup>.

### **9.1.8 Profilaxia de hemorragia digestiva alta**

Utilizar Ranitidina (50mg IV de 8/8h) ou inibidor de bomba de prótons. O princípio ativo ranitidina é um antagonista de receptor histamínico H<sub>2</sub>, dotado de alta seletividade e rápido início de ação. Ela suprime eficientemente a secreção ácida do estômago, inibe a secreção basal e estimulada de ácido, reduzindo tanto o volume quanto o conteúdo de ácido e pepsina da secreção gástrica. Os inibidores da bomba de prótons, por sua vez, são usados no tratamento de úlceras gastrointestinais como a primeira escolha no tratamento dos distúrbios devidos à acidez do suco gástrico. Inibem irreversivelmente a bomba (canal) de prótons, ou H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase, na membrana das células parietais gástricas. A diminuição da atividade dessa proteína

diminui a concentração de íon hidrogênio H<sup>+</sup> ou próton no lúmen gástrico, e, portanto, aumenta o pH, tornando-o menos ácido<sup>14</sup>.

Entre os inibidores de bomba de prótons tem-se o omeprazol, por exemplo. A administração intravenosa desse fármaco mantém o pH do estômago em torno de 6,0, dentro de um período de três horas, e, por isso, diminuem as chances de novo sangramento, pois o coágulo sanguíneo (que estanca o sangue) se estabiliza com esse valor de pH e se dissolve em valores menores que 5,0. Pode ser um importante meio para a inibição dos sangramentos recorrentes<sup>15</sup>.

### **9.1.9 Insulina**

Em adultos, iniciar infusão venosa contínua de insulina quando Glicemia >180mg%, conforme protocolo próprio; manter diurese >0,5ml/kg/h com adequada hidratação; evitar uso de diuréticos e aferir temperatura central (esofágica, retal ou timpânica) e manter entre 35 e 37°C com: controle da temperatura ambiental, drogas e resfriamento superficial. A redução dos níveis de glicose é necessária para reduzir a atividade cerebral e, dessa forma, os danos causados pela doença.

## **9.2 Conduta após Confirmação Laboratorial da Raiva**

### **9.2.1 Amantadina e Ribavirina**

Usar Amantadina 100mg via enteral de 12/12h. A amantadina é uma molécula sintética (L-adamantadina) que é rapidamente absorvida por via oral, não sofre metabolização e é excretada quase exclusivamente pela urina (90%), por filtração glomerular e secreção tubular. Possui uma meia-vida prolongada (12 a 17 horas), a eliminação é afetada em pacientes com insuficiência renal e em indivíduos idosos (mais de 65 anos). O mecanismo de ação como antiparkinsoniano e nas reações extrapiramidais induzidas por fármacos é desconhecido, embora tenha sido demonstrado que induz um incremento da liberação de dopamina no cérebro. É reconhecido que é muito menos efetiva que a levodopa. O mecanismo de ação antiviral não está completamente elucidado; pensa-se que inibe uma fase precoce da replicação viral, a qual impede a penetração, ou bloqueia a descapsidação após o vírus penetrar no interior da célula. Além disso, produz a inibição da transcrição primária do RNA. Possivelmente, a amantadina não interfere na imunogenicidade das vacinas inativadas contra o vírus influenza A<sup>16</sup>.

### **9.2.2 Biopterina**

Usar 2mg/kg via enteral de 8/8h. A causa do uso de biopterina em pacientes que contraíram raiva é que foi notado que os níveis dessa substância encontram-se muito baixo em seu cérebro<sup>17</sup>, pois a biopterina (BH4) funciona como um cofator em várias enzimas importantes dos sistemas. A evidência substancial implica BH4 como um regulador chave da função endotelial, síntese de óxido nítrico e na aterosclerose. Mas, ainda sabe-se pouco do seu potencial terapêutico. No entanto, ele tornou-se mais evidente em outras vias enzimáticas, incluindo outras isoformas da enzima óxido nítrico sintase (NOS) e ou hidroxilases aromáticos de aminoácidos, as quais podem ter uma influência sobre aspectos importantes da homeostase cardiovascular. Juntamente com NOS, essas enzimas podem desempenhar papéis importantes em diversos estados da doença cardiovascular, tais como isquemia-

reperfusão, cardíaco hipertrofia, função autonômica cardíaca e hipertensão pulmonar<sup>18</sup>.

### **9.2.3 Sedação profunda (sedação para adaptação à ventilação mecânica)**

Usar Midazolan (1 a 2mg/kg/h) associado a Ketamina (2mg/kg/h) - suspender Fentanil se estiver em uso; as doses acima não devem ser muito aumentadas; se necessário para otimizar a sedação, associar Fentanil; evitar uso de barbitúricos e propofol e monitorar com escala de sedação (Ramsey VI), BIS ou EEG

As considerações para a introdução da sedação profunda são as mesmas considerações para a sedação antes da confirmação diagnóstica de raiva humana. A diferença consiste na dosagem; na sedação profunda ela é aumentada.

### **9.2.4 Suspensão da sedação**

Usar corticosteróide, porém as decisões sobre a droga a ser utilizada, dose e momento do seu início deverão ser feitas em conjunto com os consultores. Na tentativa de prevenir ou atenuar possíveis reações adversas imediatas em pacientes de risco, podem ser utilizadas drogas bloqueadoras dos receptores H1 e H2 da histamina (anti-histamínicos) e um corticosteróide em dose anti-inflamatória.

### **9.2.5 Hipernatremia**

É caracterizada quando  $\text{Na}^+ > 155\text{mEq/L}$ . A Desmopressina é uma agente anti-hemofílico e agente hemostático análogo sintético à Vasopressina. De uma forma dose-dependente, a desmopressina aumenta o monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) em células tubulares renais, o que aumenta a permeabilidade da água, resultando em diminuição do volume urinário e osmolaridade urinária aumentada; aumenta os níveis plasmáticos do fator de von Willebrand, fator VIII, e t-PA contribuindo para uma redução do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e tempo de sangramento<sup>19</sup>.

A Vasopressina, análogo ao hormônio antidiurético -hormônio da hipófise-aumenta a adenosina monofosfato cíclico (AMPC), que aumenta a permeabilidade da água nos túbulos renais, resultando em diminuição do volume urinário e aumento da pressão osmótica; vasoconstritor direto, sem efeitos inotrópicos ou cronotrópicos; causa peristaltismo por estimular diretamente o músculo liso no trato gastrointestinal<sup>20</sup>.

### **9.2.6 Hiponatremia**

É caracterizada quando  $\text{Na}^+ < 140\text{mEq/L}$ . Síndrome cerebral perdedora de sal (SCPS): considerar uso de Fludrocortisona (0,15mg via enteral ao dia) ou Hidrocortisona (50mg IV de 6/6h) e controlar rigorosamente a natremia.

O mecanismo de ação da Fludrocortisona, corticosteróide sistêmico, é a promoção do aumento da reabsorção de sódio e perda de potássio a partir dos túbulos renais distais<sup>21</sup>. A Hidrocortisona, corticosteróide retal, tópico e sistêmico, diminui a inflamação por supressão da migração de leucócitos polimorfonucleares e reversão do aumento da permeabilidade capilar<sup>22</sup>.

### 9.2.7 Disautonomia

Aumentar sedação e, se não melhorar, associar opiáceos (Morfina ou Fentanil, em bolus ou contínuo); associar, se houver necessidade, atropina, marcapasso provisório e ou vasopressor.

A disautonomia compreende as disfunções do Sistema Nervoso Autônomo, as quais se manifestam de diversas maneiras, de acordo com o sistema afetado. Como o Sistema Nervoso participa da modulação funcional de vários sistemas do organismo, o conjunto de manifestações clínicas que acompanham as suas disfunções possui uma gama muito ampla de sinais e sintomas. Algumas das manifestações são: taquicardia de repouso; hipertensão supina; infarto do miocárdio sem dor; parada cardiorrespiratória; entre outros.

O diagnóstico é realizado por meio de testes autonômicos que demonstram a integridade e se estão relacionadas com suas manifestações. Os testes mais comuns são: frequência cardíaca; manobra de Valsalva; Handgrip; teste ortostático; teste de Propranolol e teste de Atropina.

O uso de drogas de efeito conhecido, especialmente as capazes de modificar a influência autonômica na função sinusal, contribui de modo significativo para a melhor compreensão da dinâmica do nó sinusal. A Morfina e o Fentanil são fármacos do grupo dos opiáceos, que atuam nos receptores opióides, produzindo ações de insensibilidade a dor, e são usados na terapia da dor crônica e aguda. O uso de Morfina é indicado porque os receptores são importantes na regulação normal da sensação da dor, sendo modulados pelos opióides endógenos, os neurotransmissores. A Morfina vem sendo substituída pelo Fentanil, que é usado para anestesia e como analgésico, muitas vezes vem associado com benzodiazepínicos. São mais fortes, têm ação mais rápida, e os efeitos secundários surgem com menor intensidade.

A Atropina é um alcalóide, que inibi as terminações nervosas do sistema. O uso de atropina pode ocorrer porque serve como pré-anestésico; em baixas doses pode haver diminuição da frequência cardíaca; entre outras funções. Em casos mais sérios o uso de marca-passo e ou vasopressor é associado em quadros reversíveis, como infarto do miocárdio, intoxicações medicamentosas, ou ainda para aumentar a pressão arterial.

### 9.2.8 Hipertensão intracraniana (HIC)

Fazer osmoterapia com Manitol a 20%; OU Solução salina hipertônica a 7,5% = 2-3ml/kg IV em 1h; preparo: [NaCl(7,5%) - 300mL] = [SF(0,9%) - 200mL] + [NaCl(20%) - 100mL] NÃO hiperventilar (manter PaCO<sub>2</sub>=35-40mmHg) e manter Na<sup>+</sup> sérico entre 150-155mEq/L. Conduta: usar vasopressor e/ou inotrópico se necessário e controle rigoroso do nível sérico de magnésio e repor se necessário.

A hipertensão intracraniana (HIC) é uma condição clínica que acomete muitos pacientes, tendo como origem diferentes anormalidades, tanto do sistema nervoso central quanto sistêmicas. A monitoração tem como objetivo manter a Pressão Intracraniana (PIC) e a Pressão de Perfusão Cerebral (PPC) sob controle.

A PIC deve manter valores menores que 20mmHg, e a PPC deve ter valores superiores a 60mmHg. Se os resultados através da Tomografia Computadorizada forem diferentes, deve-se tratar pela osmoterapia, que é o emprego de perfumes para tratamento.

O Manitol, diurético osmótico, eleva a osmolalidade do plasma sanguíneo e produz um aumento do fluxo de água a partir dos tecidos, inclusive o encéfalo e LCR, até o líquido intersticial e o plasma. Dessa forma, pode-se reduzir o edema cerebral, a pressão intracraniana elevada e o volume de pressão do LCR. É indicado para alívio do edema cerebral, insuficiência renal, hemólise e hipertensão.

Pode ser usada também solução salina hipertônica, solução concentrada de água e sal, que ajuda na melhor respiração. Quando inalada nos pulmões, o corpo dilui a forte concentração do sal, fazendo com que as células não respondam e liberem água, ajudando na limpeza do muco.

Não deve ser usada a hiperventilação profilática, pelo risco de vasoconstrição arterial e, conseqüentemente, isquemia cerebral. No suporte ventilatório, é recomendada a manutenção de uma frequência respiratória baixa, pois o tempo expiratório mais prolongado facilita o retorno venoso.

### 9.2.9 Convulsões

Tratar com diazepínico, hidantalização (hidantal). O Diazepam é um medicamento que apresentam um efeito sedativo e pertence ao grupo dos benzodiazepínicos. Eles têm propriedades hipnóticas, ansiolíticas, amnésicas e de relaxamento muscular. Não possui uma propriedade analgésica, mas contribui na redução das doses de opioides. A ação dessa medicação é aumentar a ação do ácido gama aminobutírico no cérebro, produzindo um aumento da neurotransmissão e levando a sedação e redução da ansiedade. Os efeitos mais importantes dos benzodiazepínicos ocorrem sobre o sistema nervoso central e consistem em: diminuição da ansiedade e da agressão, sedação e indução do sono<sup>23</sup>.

A Fenitoína (Hidantal) é um fármaco que tem ações anticonvulsivantes e antiarrítmicas. Em concentrações terapêuticas, sua ação principal é bloquear os canais de Na<sup>+</sup>, levando a alterações nos potenciais da membrana, inibindo a geração de potenciais de ação repetitivos e a liberação de neurotransmissores excitatórios (glutamato, aspartato). Esses neurotransmissores são encontrados em concentrações bem altas no cérebro e apresentam atividade excitatória. Em altas concentrações também inibe a liberação de serotonina e norepinefrina, promove a recaptação de dopamina e inibe a atividade da monoamino oxidase. No sistema nervoso central, sua ação estabilizadora de membrana impede a geração e condução de impulsos nervosos<sup>24</sup>.

## 10 Conclusão

O tratamento da Raiva Humana ganhou novos rumos a partir da introdução do Protocolo de Milwaukee nos EUA. No Brasil, o caso de sucesso registrado na cidade de Recife a partir de modificações introduzidas no Protocolo de Milwaukee faz crer que vítimas da Raiva Humana poderão ser submetidas a tratamento com resultados promissores.

A combinação de fármacos constantes do Protocolo para Tratamento de Raiva Humana no Brasil e as medidas de natureza clínica parece demonstrar que a cura da raiva humana poderá ser obtida a partir de medicamentos já existentes no mercado mundial. Haja vista que a busca por novos medicamentos possui um custo muito elevado, isso é bastante promissor.

Os resultados obtidos podem fornecer subsídios para melhor compreensão do mecanismo de ação da doença e, assim, facilitar a busca por melhores resultados,

seja por aperfeiçoar os protocolos já existentes, seja pela introdução de um novo protocolo.

Apesar desses avanços, a maior dificuldade para se chegar a resultados significativos em menor espaço de tempo reside na limitação que se tem para aplicar metodologias de pesquisa de tratamentos experimentais. Nesse sentido, a vigilância epidemiológica ainda é a maior aliada no combate à raiva humana.

## Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de diagnóstico laboratorial da raiva. Brasília; 2008.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo para tratamento de raiva humana no Brasil. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2011.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. 6ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
4. Santa Catarina. Secretaria de Estado de Saúde. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. Raiva animal: atendimento anti-rábico humano [Internet]. [citado 2011 maio 29]. Disponível em: [http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/zoonoses/canideos\\_felinos/Raiva\\_humana\\_e\\_atendimento\\_anti-rabico\\_humano.pdf](http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/zoonoses/canideos_felinos/Raiva_humana_e_atendimento_anti-rabico_humano.pdf)
5. Junqueira LF. Disfunção autonômica cardíaca [Internet]. 2011 [citado 2011 maio 29]. Disponível em: <http://vsites.unb.br/fs/clm/labcor/disauton.htm>
6. Courey AJ, Hyzy RC. Overview of mechanical ventilation. 2011. v 19.1. In: UpToDate Inc. [database on the Internet]. Waltham (MA); 2011 [cited 2011 May 29]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/overview-of-mechanical-ventilation?source=search\\_result&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/overview-of-mechanical-ventilation?source=search_result&selectedTitle=1~150). subscription required to view.
7. Ketamine. In: UpToDate Inc. [database on the Internet]. Waltham (MA); 2011 [cited 2011 May 29]. Available from: <http://www.uptodate.com>. subscription required to view.
8. Midazolam. In: UpToDate Inc. [database on the Internet]. Waltham (MA); 2011 [cited 2011 May 29]. Available from: <http://www.uptodate.com>. subscription required to view.
9. Propofol. In: UpToDate Inc. [database on the Internet]. Waltham (MA); 2011 [cited 2011 May 29]. Available from: <http://www.uptodate.com>. subscription required to view.
10. Fentanyl. In: UpToDate Inc. [database on the Internet]. Waltham (MA); 2011 [cited 2011 May 29]. Available from: <http://www.uptodate.com>. subscription required to view.
11. Nimodipina. In: Farmacotécnica Fórmulas [Internet]. Tupã (SP); 2011. [citado 2011 maio 29]. Disponível em: [http://www.farmacotecnica.com.br/?:=materia\\_prima&tt=atd&i=N&c=315](http://www.farmacotecnica.com.br/?:=materia_prima&tt=atd&i=N&c=315)
12. Banic S. Immunostimulation by vitamin C. Int J Vitam Nutr Res Suppl. 1982;23:49-52.

13. Organização Mundial da Saúde. Viagens internacionais e saúde. Lisboa: Universidade Nova de Lisboa; 2009.
14. Cloridrato de ranitidina: xarope [Internet]. Hortolândia (SP): SEM S/A; 2010. Bula de remédio [citado 2011 jun 1]. Disponível em: [http://www.germedpharma.com.br/site/uploads/tx\\_productspharma/087220\\_ranitidina.pdf](http://www.germedpharma.com.br/site/uploads/tx_productspharma/087220_ranitidina.pdf)
15. Wannmacher L. Inibidores da bomba de prótons: indicações racionais. Uso racional de medicamentos: temas selecionados. 2004;2(1):1-6.
16. Amantadine. In: UpToDate Inc. [database on the Internet]. Waltham (MA); 2011 [cited 2011 Jun 1]. Available from: <http://www.uptodate.com>. subscription required to view.
17. Sociedade Brasileira de Infectologia, Notícias. Depois de um caso de cura da raiva humana, Brasil cria protocolo para tratar doença. São Paulo; 4 fev. 2009 [citado 2011 maio 26]. Disponível em: [http://www.sbinfecto.org.br/default.asp?site\\_Acao=&paginaId=134&mNoti\\_Acao=mostraNoticia&noticiald=4022](http://www.sbinfecto.org.br/default.asp?site_Acao=&paginaId=134&mNoti_Acao=mostraNoticia&noticiald=4022)
18. Cunnington C, Channon KM. Tetrahydrobiopterin: pleiotropic roles in cardiovascular pathophysiology. Heart. 2010 Dec;96(23):1872-7.
19. Desmopressin. In: UpToDate Inc. [database on the Internet]. Waltham (MA); 2011 [cited 2011 May 26]. Available from: <http://www.uptodate.com>. subscription required to view.
20. Vasopressin. In: UpToDate Inc [database on the Internet]. Waltham (MA); 2011 [cited 2011 May 26]. Available from: <http://www.uptodate.com>. subscription required to view.
21. Fludrocortisone. In: UpToDate Inc [database on the Internet]. Waltham (MA); 2011 [cited 2011 May 27]. Available from: <http://www.uptodate.com>. subscription required to view.
22. Hydrocortisone. In: UpToDate Inc [database on the Internet]. Waltham (MA); 2011 [cited 2011 May 27]. Available from: <http://www.uptodate.com>. subscription required to view.
23. Escola Nacional de Saúde Pública. Núcleo de Assistência Farmacêutica. Fundamentos farmacológicos-clínicos dos medicamentos de uso corrente 2002 [Internet]. Rio de Janeiro: ENSP; 2002 [citado 2011 jun 1]. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro\\_eletronico/Fundamentos.htm](http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro_eletronico/Fundamentos.htm)
24. Anvisa. Fundamentos farmacológico-clínicos dos medicamentos de uso corrente. [Internet]. [citado 2011 jun 1]. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro\\_eletronico/Fundamentos.htm](http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro_eletronico/Fundamentos.htm)

## Dose do AAS como Anti-agregante Plaquetário

Bruno Gedeon de Araujo<sup>1</sup>  
Alessandra Campos Menezes<sup>2</sup>

O ácido acetilsalicílico (AAS) é um inibidor da enzima ciclo-oxigenase e acetilador de tromboxano A<sub>2</sub>, o que lhe confere atividade anti-agregante plaquetária.<sup>1</sup>

Sua ação sobre a função plaquetária costuma durar cerca de 24 horas, tempo necessário para que a medula óssea produza mais plaquetas que possam sintetizar novamente a ciclo-oxigenase e posteriormente tromboxano A<sub>2</sub>. Por isso, é possível administrar o AAS apenas uma vez ao dia para que o efeito anti-agregante seja mantido.<sup>2,3,4</sup>

Estima-se que dose diária entre 20-50mg seja suficiente para suprimir quase completamente a síntese de tromboxano em poucos dias de terapia. Enquanto doses entre 150-300 mg sejam capazes de suprimir a função plaquetária quase instantaneamente.<sup>5,6,7</sup>

Há muito tempo o ácido acetilsalicílico (AAS) tem sido utilizado na prevenção de eventos tromboembólicos, porém a dose que pode variar de 50-325 mg/ dia<sup>8,9,10</sup> continua sendo alvo de pesquisas e discussões até o presente momento devido ao risco de efeitos adversos em doses maiores ou perda da eficácia terapêutica em doses baixas.

Alguns estudos mostram que a dose de 300 mg afeta de forma consistente a função plaquetária, porém sem causar efeitos adversos significativos.<sup>11</sup> Porém outro estudo mostra que na doença coronariana estável a dose de 50-100mg é tão eficaz quanto 300mg, porém com menos efeitos adversos.<sup>12</sup>

Uma revisão completa de literatura sugere que doses baixas (50-81mg) de AAS não é o suficiente para evitar eventos tromboembólicos em algumas indicações. Porém as diretrizes nacionais em alguns momentos têm recomendado doses mais baixas do que aquelas que tem se mostrado eficazes em estudos.<sup>1</sup>

Uma metanálise com mais de 1900 participantes mostrou que os estudos utilizaram doses entre 75-300mg, porém seus dados foram inconclusivos a respeito da melhor dose utilizada, haja vista que em cada estudo foi utilizado métodos de análises distintos pra quantificar e qualificar a função plaquetária nos subgrupos.<sup>13</sup>

Portanto, até o momento as evidências têm se mostrado a favor da individualização do tratamento de acordo com a indicação terapêutica<sup>1</sup>:

Na Tabela 1 é possível ver a faixa posológica adotada para as diversas indicações clínicas do AAS.

---

<sup>1</sup> Farmacêutico, residente em Farmácia Clínica - Atenção Cardiopulmonar pelo Hospital Universitário de Brasília.

<sup>2</sup> Doutora em Farmacologia, professora adjunta do Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

Tabela 1: Posologia do ácido acetilsalisílico em diversas indicações clínica

<b>Indicação</b>	<b>Posologia</b>
<b>No tratamento do AVC isquêmico agudo:</b>	<b>150-325 mg<sup>8,9,10</sup></b>
<b>Fibrilação atrial (em pacientes que não possuem indicação do uso de Varfarina e com baixo risco de evento isquêmico)</b>	<b>75-325 mg<sup>8,9,10</sup></b>
<b>Doença arterial coronariana</b>	<b>81-325mg<sup>8,10</sup></b>
<b>Profilaxia e tratamento de doença tromboembólica:</b>	<b>100-200 mg<sup>10</sup> ou 75-325 mg<sup>9</sup></b>
<b>Prevenção de formação de trombos após cirurgia cardíaca</b>	<b>150-300mg<sup>10</sup></b>
<b>Prevenção secundária de evento encefálico transitório</b>	<b>150-300 mg<sup>10</sup></b>
<b>Prevenção primária de cardiopatia isquêmica:</b>	<b>50-100 mg<sup>10</sup> ou 75-162mg<sup>9</sup></b>
<b>Prevenção secundária de infarto agudo do miocárdio:</b>	<b>50-325mg (dose usual de 81mg)<sup>9</sup> ou 75-300 mg<sup>10</sup></b>
<b>Adjuvante da angina estável e instável</b>	<b>Dose inicial de 150-300 mg, seguido de 75-150 mg<sup>10</sup></b>
<b>Infarto agudo do miocárdio associado com trombolíticos</b>	<b>200 mg em dose inicial seguido de 100 mg<sup>10</sup></b>
<b>Após angioplastia com inserção de stent coronariano</b>	<b>300 mg duas horas antes e 150-300 mg de manutenção após o procedimento<sup>9,10</sup></b>
<b>Prótese biológica de válvula aórtica ou mitral</b>	<b>50-100 mg – dose usual de 81 mg<sup>9</sup></b>
<b>Prolapso ou calcificação da válvula mitral</b>	<b>50-100 mg – dose usual de 81 mg<sup>9</sup></b>

Observa-se que a dose do AAS como anti-agregante plaquetário ainda não é consensual e varia extensamente de acordo com a indicação clínica.

## Referências

1. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. N Engl J Med. 1994 May 5;330(18):1287-94.
2. Lutomski DM, Bottorff M, Sangha K. Pharmacokinetic optimisation of the treatment of embolic disorders. Clin Pharmacokinet. 1995 Jan;28(1):67-92.
3. Schrör K. Antiplatelet drugs. A comparative review. Drugs. 1995 Jul;50(1):7-28.
4. Hung J. Aspirin for cardiovascular disease prevention. Med J Aust. 2003 Aug 4;179(3):147-52.
5. Saseen JJ. ASHP therapeutic position statement on the daily use of aspirin for preventing cardiovascular events. Am J Health Syst Pharm. 2005 Jul 1;62(13):1398-1405.
6. Patrono C, García Rodríguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. N Engl J Med. 2005 Dec 1;353(22):2373-83.
7. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2009 Mar 17;150(6):396-404.

8. Ansara AJ, Nisly SA, Arif SA, Koehler JM, Nordmeyer ST. Aspirin dosing for the prevention and treatment of ischemic stroke: an indication-specific review of the literature. *Ann Pharmacother*. 2010 May;44(5):851-62.
9. UpToDate Inc [database on the Internet]. Waltham (MA); 2010 [cited 2010 Sep 13]. Available from: <http://www.uptodate.com>. subscription required to view.
10. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Farmacêuticos. Formulário Terapêutico Nacional: Rename 2008. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
11. Elwood PC, Cochrane AL, Burr ML, Sweetnam PM, Williams G, Welsby E, et al. A randomized controlled trial of acetyl salicylic acid in the secondary prevention of mortality from myocardial infarction. *Br Med J*. 1974 Mar 9;1(5905):436-40.
12. Varon D, Spectre G. Antiplatelet agents. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:267-72.
13. Sofi F, Marcucci R, Gori AM, Abbate R, Gensini GF. Residual platelet reactivity on aspirin therapy and recurrent cardiovascular events--a meta-analysis. *Int J Card*. 2008 Aug 18;128(2):166-71.

# Manejo de Constipação Intestinal Induzida por Opióides

Márcio Nazareno da Silva<sup>1</sup>  
Patrícia Medeiros de Souza<sup>2</sup>  
Bruno Gedeon de Araujo<sup>3</sup>  
Felipe Ferreira<sup>3</sup>

## Introdução

A constipação é considerada um sintoma, e não doença ou sinal clínico, que por sua vez pode ser desencadeado por distúrbios intestinais ou extra-intestinais (metabólicos, endócrinos, neurológicos e farmacológicos, por exemplo).<sup>1</sup> Apresenta alta prevalência na população geral, com 14% a 15% dos indivíduos acometidos, sendo que esta casuística aumenta com o avançar da idade, atingindo em média 49% da população acima de 65 anos.<sup>2,3</sup> Os pacientes apresentam como principal característica associada a constipação a diminuição da frequência evacuatória.<sup>3</sup> Na terapêutica de cuidados paliativos e na terapia da dor, esse sintoma é freqüente e por si só necessita de uma abordagem mais arrojada e complexa, em virtude do efeito constipante dos opióides, assim como da inatividade física, ao efeito associado de outros medicamentos e à inapetência, com conseqüência baixa ingestão de fibras e líquidos.<sup>4,5</sup>

Vale ressaltar que os fármacos opióides são indispensáveis no controle da dor em pacientes sob cuidados paliativos ou não, e a constipação intestinal, sendo conseqüência adversa recorrente, tende a induzir tanto os pacientes como os profissionais de saúde a renunciar a sua utilização, gerando prejuízos na terapêutica. Cabe ainda salientar que na constipação, diferentemente dos demais efeitos adversos notados no uso de opiáceos, não é percebido melhora ou diminuição após dado período de uso.<sup>5,6,8</sup>

Diante disso, a definição de constipação intestinal adotada evidencia que esta condição pode ser caracterizada por evacuações difíceis ou dolorosas associadas a evacuações não freqüentes e fezes endurecidas e/ou em pequena quantidade, frequentemente associadas à distensão abdominal, redução dos ruídos hidroaéreos, dor abdominal à palpação, presença de fezes endurecidas ou fecaloma ao toque retal e/ou exame radiológico compatível com o quadro, em pacientes cujo hábito intestinal anteriormente não apresentava tais alterações, ou que apresentem piora dos sintomas após início dos opióides, e nos quais tenham sido descartadas outras causas potencialmente associadas à disfunção.<sup>6,7</sup>

## Mecanismo Fisiopatológico

Na motilidade intestinal normal a coordenação fisiológica dos movimentos peristálticos, assim como o transporte molecular pela mucosa intestinal e os reflexos

---

<sup>1</sup> Nutricionista, residente em Nutrição Clínica - Atenção Cardiopulmonar pelo Hospital Universitário de Brasília.

<sup>2</sup> Doutora em Farmacologia, professora adjunta do Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

<sup>3</sup> Farmacêutico, residente em Farmácia Clínica - Atenção Cardiopulmonar pelo Hospital Universitário de Brasília.

evacuatórios, encontram-se inalterados. Nota-se que a dinâmica dos movimentos peristálticos está na dependência da atividade eletrofisiológica e contrátil ordenada das células musculares lisas, do estímulo neural (sistema nervoso autônomo), e de diferentes interações hormonais. Ademais, os receptores adrenérgicos, muscarínicos, dopaminérgicos e opióides atuam expressivamente nas mudanças da motilidade intestinal assim como do tempo de trânsito.<sup>8,9,10</sup> Os possíveis mecanismos envolvidos nessa condição, causados pelo uso de opiáceos, destacam-se a redução da peristalse (em suas duas fases: contração e relaxamento) do intestino delgado e cólon, aumento da absorção de água e eletrólitos com conseqüente diminuição da secreção de fluidos para a luz intestinal, disfunção do reflexo evacuatório e tônus do esfíncter anal interno.<sup>9,10</sup>

Na figura 1 observa-se de forma resumida a fisiopatologia da constipação intestinal induzida por opióides.

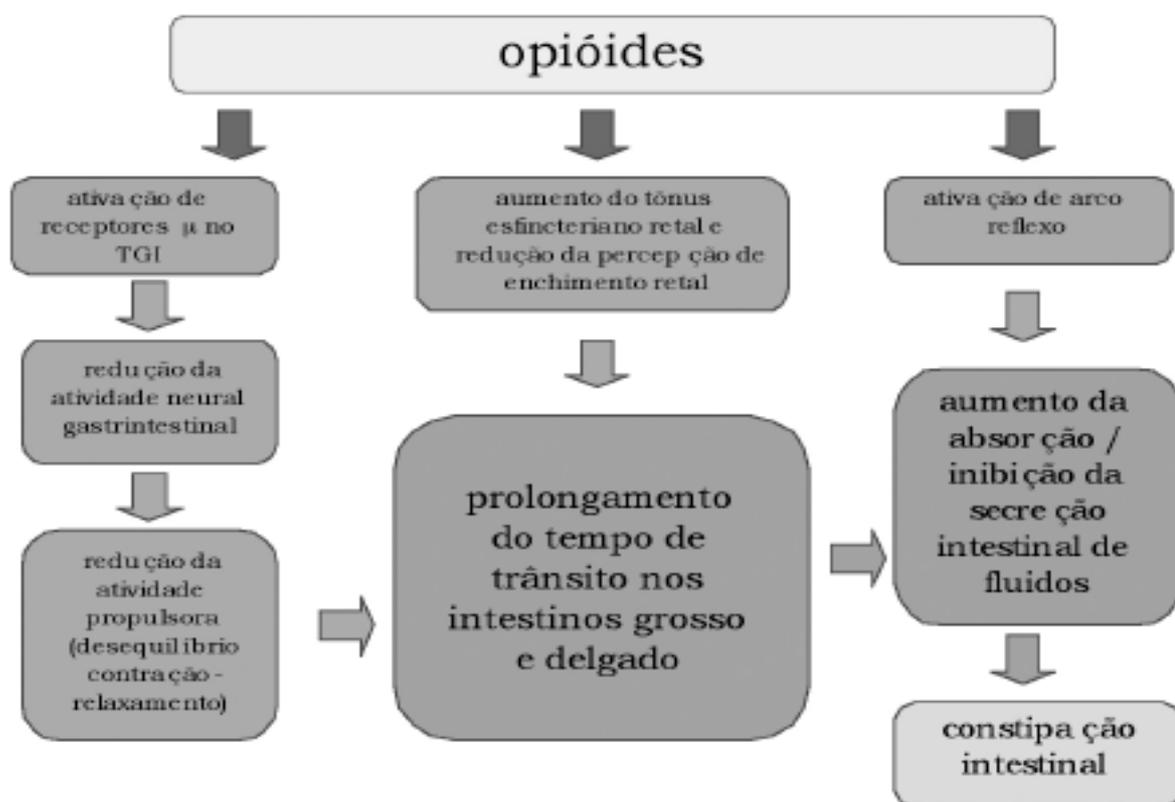


Figura 1: Fisiopatologia da Constipação intestinal.

Fonte: Consenso Brasileiro de Constipação Induzida por Opióides<sup>19</sup>

## Tratamento Não-Medicamentoso

### Manejo Nutricional

As medidas dietéticas adequadas podem contribuir para minimizar os sintomas de constipação intestinal, embora esta condição seja raramente controlada somente com a intervenção dietético-nutricional. No que concerne ao controle da constipação, em pacientes com doença avançada, é dificultado pela baixa ingestão de alimentos, devido a causas inerentes do agravo, ou de fatores decorrentes da constipação ou do uso de opióides, tais como náuseas, vômitos, sensação de

plenitude e anorexia. Dentre as possíveis recomendações o fracionamento da dieta é pertinente. Logo, orienta-se o fracionamento em 5 a 6 refeições/dia, com intervalo de 3 a 4 horas. As refeições devem ser balanceadas, atentando para a refeição matinal, em virtude do reflexo gastrocólico.<sup>11,12,13</sup>

## **Fibras Alimentares**

As fibras alimentares abrangem uma grande variedade de substâncias com características próprias e diferentes propriedades, de acordo com suas estruturas químicas, físicas e biológicas, variando amplamente em sua hidrossolubilidade, viscosidade, capacidade para reter água e para ligar minerais e moléculas orgânicas. Tais características diferentes resultam em vários efeitos fisiológicos. Do ponto de vista prático, as fibras podem ser classificadas em relação ao grau de solubilidade e água como: solúveis e insolúveis.<sup>11,14</sup>

As fibras solúveis, tais como as pectinas, gomas, mucilagens e hemicelulose tipo A, ao contato com a água formam retículo no qual ocorre inclusão de água, gelificando-se a mistura. Salientando que este processo gera como produto os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), fundamentais por suas propriedades ao trofismo intestinal e metabolismo. Caracterizadas por rápida degradação no cólon, possuem alto grau de fermentação, ocasionando o retardo do esvaziamento gástrico, trânsito intestinal, glicose e colesterol.<sup>12,14</sup>

As fibras insolúveis por sua vez, são aquelas que captam pouca água, são pouco fermentáveis e formam misturas de baixa viscosidade. São constituídas pela celulose, hemicelulose tipo B, amido resistente e principalmente pela lignina, (mais hidrofóbica). No trato gastrointestinal, reduzem a constipação, aumentam o bolo fecal, a maciez das fezes e a frequência da evacuação, acelerando o trânsito intestinal. Promovem o desenvolvimento da mucosa do íleo e do cólon e ainda intensificam a proteção contra a infecção bacteriana.<sup>14, 19</sup>

Orienta-se que o consumo de fibras aconteça preferencialmente a partir de alimentos, como hortaliças em geral e frutas com casca e/ou bagaço e com maiores propriedades laxativas. Se for possível ingerir na forma crua.<sup>14, 19</sup>

Na condição clínica em voga, recomenda-se a ingestão de fibras tanto para a prevenção como para o tratamento. No geral orienta-se a ingestão de 25 a 35g/dia, para os indivíduos com mais de 20 anos. No caso de idosos, sugere-se de 10 a 13g por 1000kcal. Lembrando que o consumo de fibra deve estar associada ao aumento da ingestão hídrica. Naqueles pacientes gravemente debilitados e constipados induzido por opióides, consumo de fibra deve ficar limitado a 5 a 10g por dia, devido à possibilidade de obstrução intestinal.<sup>11,12,19</sup>

## **Ingestão de Líquidos**

Na prevenção e tratamento da constipação, a ingestão de líquidos é uma importante etapa. Notadamente a baixa ingestão hídrica e/ou a perda excessiva de líquidos ocasionado por vômitos, por exemplo, podem interferir na produção e eliminação de secreções no lúmen intestinal, que por sua vez influenciará na consistência das fezes. A ingestão de líquidos adequada, proporciona a hidratação e amolecimento das fezes, assim como otimiza a peristalse intestinal e por fim último a eliminação das fezes.<sup>8</sup>

Recomenda-se o consumo de um e meio a dois litros de água por dia (1,5 a 2,0 litros/dia). Vale ressaltar também que é orientado a ingestão de alimentos e

preparações líquidas com adequados valores nutricionais, assim como refeições com caldo, molho e/ou úmidas.<sup>8,9</sup> As evidências mostram que o consumo de líquidos aquecidos em torno de meia hora antes da presença do reflexo gastrocólico em jejum, que ocorre principalmente após o desjejum, favorece a defecação. Esta parece ser uma intervenção benéfica no tratamento da constipação induzida por opióides, visto que estes aumentam a reabsorção de líquidos no intestino.<sup>8</sup>

## **Prebióticos e Probióticos**

A indicação e uso de probióticos e prebióticos (alimentos funcionais) se faz pelo auxílio na terapêutica e prevenção da constipação, pois estes normalizam os movimentos do intestino e melhoram a imunidade.<sup>15</sup>

Os probióticos são microrganismos vivos que, uma vez administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro. Eles estão presentes no iogurte, leites fermentados e outros produtos alimentícios; ou podem encontrados em produtos farmacêuticos, na forma de pó ou cápsulas. O efeito benéfico dos probióticos só é alcançado se estes forem consumidos de forma constante e regular.<sup>15,16</sup>

Os prebióticos são componentes alimentares não digeríveis (incluindo fibras solúveis e insolúveis), isto é, não sofrem hidrólise ou absorção no intestino delgado; que afetam benéficamente o hospedeiro, por estimularem seletivamente a proliferação ou atividade de populações de bactérias da microbiota do cólon. O incremento de prebióticos na dieta tem sido efetivo no tratamento e prevenção da constipação, entretanto, é importante ressaltar que todos os benefícios das fibras não são efetivos sem que haja um consumo adequado de líquidos, pois eles são importantes para lubrificar e aumentar o processo de mistura das fezes.<sup>15,16</sup>

Os frutooligosacarídeos (FOS) e a inulina são considerados alimentos prebióticos, pois desempenham funções fisiológicas no organismo: alteração no trânsito intestinal, reduzindo metabólitos tóxicos; prevenção da diarreia ou da obstipação intestinal, por altera a microflora colônica entre outros.<sup>15</sup>

## **Terapia Medicamentosa**

O tratamento farmacológico pode ser necessário como manejo na constipação. Recomenda-se a profilaxia da constipação em pacientes em vigência de uso de opióides a associação de medicamentos com mecanismo de ação diferentes como o Ducosato com um estimulante intestinal (senna) e um laxativo osmótico, como a lactulose ou propilenoglicol. O tratamento com laxantes orais e supositórios não deve ser iniciado em casos de impactação. Nessa situação recomenda-se o uso de óleo mineral ou enema de fosfato de sódio, para facilitar a desimpactação. Em caso de constipação sem a presença de compactação a terapia recomendada consiste em um agente osmótico ou um irritante. Agentes osmóticos devem ser usados com precaução em pacientes cardiopatas e nefropatas devido ao risco de sobrecarga de volume e de eletrólitos além de desidratação.<sup>12</sup>

No Quadro 1, encontra-se um resumo dos fármacos usados comumente na constipação intestinal com e sem efetividade clínica conhecida.

<b><u>Efetividade conhecida</u></b>	
<b>Laxativos Orais</b>	<b>Antagonista de Opióide</b>
Lactulose Polietilenoglicol Senna	Almovipan Metilnaltrexone Naloxone
<b><u>Efetividade desconhecida</u></b>	
<b>Laxativos Orais</b>	<b>Preparações Retais</b>
Bisacodil Ducosato Parafina Líquida Sais de Magnésio Metilcelulose	Supositório de glicerina Enema de Fosfato

Quadro 1 - Evidência clínica do tratamento farmacológico da constipação intestinal

### **I) Emolientes/Lubrificantes**

Agem aumentando a penetração de água e amolecendo as fezes.<sup>19, 21</sup>

#### **a) Ducosato**

Atuação análoga aos detergentes diminuindo a consistência das fezes.

Agente emoliente que quebra a tensão superficial do bolo fecal facilitando a incorporação de água e de óleo. Recomenda-se a administração antes de dormir com ou sem alimento. Este medicamento pode causar dependência e distúrbios eletrolíticos.<sup>12,19, 21</sup>

#### **b) Óleo Mineral**

Amolece as fezes favorecendo sua eliminação

Age reduzindo a absorção de água presente no bolo fecal. Deve ser administrado com o estômago vazio para evitar aspiração. Pode ser administrado via oral ou retal. É capaz de reduzir a absorção de vitaminas lipossolúveis orais, entre elas a vitamina D e K e o intervalo de administração entre o medicamento e alimento é de 2 horas. É contra-indicado a administração concomitante de ducosato e óleo mineral devido a emulsificação.<sup>7,9,12,18,19,21</sup>

Orienta-se a não utilização de óleo mineral na seguintes circunstâncias: crianças menores de 12 anos, pacientes acamados, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e naqueles com antecedentes de esofagectomia, devido ao risco de broncoaspiração e pneumonia lipídica.<sup>19,21</sup>

#### **c) Parafina Líquida (Composta por hidrocarboneto saturado derivado do petróleo, incolor, inodoro e transparente)**

Este agente é associado a efeitos adversos graves, dentre eles: irritação anal, pneumonia lipídica por aspiração, e interferência com a absorção de vitaminas lipossolúveis. Seu mecanismo de ação é como agente osmótico, porém sua efetividade não está comprovada.<sup>18,19,21</sup>

d) Glicerol

Desidratante osmótico que age absorvendo fluido para o interior do lúmen e hidratando as fezes e lubrificando o reto. Pode provocar arritmias, confusão mental, desidratação, hiperglicemia, diarreia e distúrbios eletrolíticos.<sup>18,19, 21</sup>

**II) Estimulantes**

Agem aumentando a peristalse, através da estimulação dos nervos entéricos, assim como pelo aumento da secreção intestinal de água e eletrólitos pela mucosa. Como Possíveis efeitos adversos nota-se distensão, flatulência e toxicidade do magnésio.<sup>7,17,18,19</sup>

a) Bisacodil

Administração via oral ou retal. Atua causando estimulação da motilidade intestinal por meio da irritação do músculo liso intestinal, produzindo o acúmulo de líquidos e íons no cólon formando fezes líquidas.

Deve ser administrado em jejum ou com intervalo de 1(uma) hora da alimentação.

Este medicamento pode causar dependência.<sup>7,18,19</sup>

b) Picossulfato de Sódio

Atua na estimulação da mucosa intestinal, aumentando a ação peristáltica  
Sem indicação clínica.<sup>12,17</sup>

c) Senna

Laxante por meio da irritação do intestino.<sup>7,18,19</sup>

É um derivado do antraceno que causa a sua hidrolização pelas bactérias colônicas, absorção e ação estimulante direta no plexo mioentérico e musculatura lisa intestinal, causando a defecação.<sup>7,18,19</sup>

Devido a sua origem natural e acessibilidade sem prescrição médica, o senna é frequentemente usado e algumas vezes de forma abusiva. Diante disso levantou-se o questionamento acerca do caráter mutagênico ou genotóxico deste fármaco.<sup>7,18,19</sup>

Os estudos indicam que não há evidência convincente de que o uso crônico de senna tem, como consequência, uma alteração estrutural e/ou funcional dos nervos entéricos ou do músculo liso intestinal. Assim como não há relação entre tempo administração e o aparecimento de tumores gastrointestinais ou qualquer outro tipo em ratos, e por fim as evidências atuais não mostram que há um risco genotóxico para os pacientes que tomam laxantes contendo extratos senna.<sup>22</sup>

Não deve ser usado em pacientes com inflamação ou obstrução intestinal, dor abdominal desconhecida e gravidez. Pode ser usado com ou sem alimento. Este medicamento pode gerar dependência.<sup>7,18,19</sup>

d) Tamarine (fitoterápico, no qual há associação sinérgica de diferentes plantas medicinais).

Apresenta um efeito laxativo ao provocar uma ativação fisiológica das secreções das mucosas do trato digestivo. É composto por *Cassia angustifolia Vahl* (SENA), uma variedade de Sena da Índia em associação com *Tamarindus indica L.*, *Cassia fistula L.*, *Coriandrum sativum L.* e *Glycyrrhiza glabra*. Dentre os efeitos adversos mais comuns relatados com o uso de Tamarine® são: cólicas abdominais,

vômitos ou diarréias, caso persistam mesmo após diminuição ou espaçamento das doses.<sup>20</sup>

### III) Osmóticos

Os agentes osmóticos administrados por via oral atuam na retenção de fluidos na luz intestinal estimulando o peristaltismo intestinal. Os laxantes salinos podem ocasionar distúrbio hidroeletrolítico, logo, devem ser administrado com precaução em pacientes insuficiência cardíaca e renal.<sup>7,12,19</sup>

#### a) Lactulose

É um dissacarídeo sintético que é resistente às enzimas intestinais e por ação osmótica aumenta a retenção de líquidos na luz intestinal, com conseqüente aumento do volume fecal e estimulando a motilidade intestinal).

Pode ser usado por via oral e retal. A administração pode ser com ou sem alimentos.

Efeitos adversos são: flatulência, distensão abdominal, desidratação, hipernatremia e hipocalemia.<sup>7,12,18,19,21</sup>

#### b) Enema de Fosfato de Sódio

Agente osmótico que absorve água para o lúmen do intestino. Pode provocar desidratação, distúrbios eletrolíticos e cardiovasculares. Desta forma, não deve ser utilizado em pacientes hipertensos.<sup>12,21,24</sup>

#### c) Polietilenoglicol

Laxante isosmótico que se liga às moléculas de água, aumentando o volume do bolo fecal, com diminuição da consistência e estimulando a peristalse intestinal.<sup>12,19,21</sup>

A efetividade do propilenoglicol é restrita apesar da sua utilização popular. O propilenoglicol deve ser utilizado associado a algum estimulante ou agente emulsificante. Os seus efeitos adversos são semelhantes à lactulose.<sup>12,19,21</sup>

#### d) Sorbitol (Açúcar poliálcool de ação osmótica)

Atua absorvendo água para luz intestinal.<sup>18</sup>

Efeitos adversos: temos dor abdominal, flatulência, diarreia. Administrar com precaução em pacientes diabéticos e atentar para a manifestação da hipotensão, angina, taquicardia quando administrado em cardiopatas.<sup>18</sup>

#### e) Sais de Magnésio

São classificados como laxativos osmóticos e tem eficácia limitada, aumentada quando utilizado com um laxante do tipo estimulante.<sup>12,21,23</sup>

### IV) Formadores de Bolo

Caracterizam-se por promoverem o efeito laxante pela retenção de água no lúmen intestinal, com aumento de volume das fezes e por fim estimulando o peristaltismo. Como efeitos adversos podem causar a obstrução intestinal, dor abdominal, flatulência e distensão abdominal.<sup>7,12,19,21</sup>

a) Metilcelulose (celulose semissintética que não é degradada durante a digestão)

É um agente de formação de bolo fecal. Em pessoas que têm uma baixa ingestão de fibras em sua dieta, pode ser útil, mas a maioria orientações médicas utilizam-na em combinação com um agente estimulante.<sup>12, 19, 23</sup>

b) Psílio

Contém em sua composição uma substância mucilóide hidrofílica, capaz de sofrer fermentação no intestino grosso.<sup>12, 19</sup>

É um laxante formador de bolo fecal. Em pessoas que têm uma baixa ingestão de fibras em sua dieta, ele pode ser útil, mas a maioria dos médicos associam-na com um agente estimulante.<sup>12,19</sup>

**Nota:** Contra-indicação à utilização dos laxantes formadores de bolo em pacientes que estão acamados e/ou nos que não possam ingerir grande quantidade de líquidos.<sup>19,21,24</sup>

## Referências

1. Bleijenberg G, Kuijpers HC. Biofeedback treatment of constipation: a comparison of two methods. *Am J Gastroenterol.* 1994 Jul;89(7):1021-6.
2. Mattos LL, Martins IS. Consumo de fibras alimentares em população adulta. *Rev Saude Publica.* 2000 Feb;34(1):50-5.
3. Bharucha AE. Constipation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;21(4):709-731.
4. Fallon MT. Constipation in câncer patients: prevalence, pathogenesis, and cost-related issues. *Eur J Pain.* 1999;3(suppl A):3-7.
5. Thomas DR. Clinical consensus: the constipation crisis in long term care. *Ann Long-Term Care.* 2003;11(Suppl):3-16.
6. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology.* 2006 Apr;130(5):1377-90.
7. Leung L, Riutta T, Kotecha J, Rosser W. Chronic constipation: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med.* 2011 Jul-Aug;24(4):436-51.
8. Pappagallo M. Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. *Am J Surg.* 2001 Nov;182(5A Suppl):11S-18S.
9. Kurz A, Sessler DI. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. *Drugs.* 2003;63(7):649-71.
10. Luca AD, Coupar IM. Insights into opioid action in the intestinal tract. *Pharmacol Ther.* 1996;69(2):103-15.
11. Santos HS. Terapêutica nutricional para constipação intestinal em pacientes oncológicos com doença avançada em uso de opiáceos: revisão. *Rev Bras Cancerol.* 2002;48(2):263-69.
12. Lembo A, Camilleri M. Current concepts: chronic constipation. *N Engl J Med.* 2003;349(14):1360-8.

13. Corrêa PH, Shibuya E. Administração da terapia nutricional em cuidados paliativos. *Rev Bras Cancerol.* 2007;53(3):317-23.
14. Lopes AC, Victoria CR. Ingestão de fibra alimentar e tempo de trânsito colônico em pacientes com constipação funcional. *Arq Gastroenterol.* 2008;45(1):58-63.
15. Marteau P, Boutron-Ruault, MC. Nutritional advantages of probiotics and prebiotics. *Br J Nutr.* 2002 May;87 Suppl 2:S153-7.
16. Joganson JF. Review of the treatment options for chronic constipation. *MedGenMed.* 2007 May;9(2):25.
17. Ramkumar D, Rao SS. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2005 Apr;100(4):936-71.
18. UpToDate Inc. [database on the Internet]. Waltham (MA); 2011 [cited 2011 Jul 12]. Available from: <http://www.uptodate.com>. subscription required to view.
19. Consenso Brasileiro de Constipação Intestinal Induzida por Opióides. *Rev Bras Cuid Paliativos.* 2009;2(3 Supl 1):1-33.
20. Souza PM, Gradim M, Silva SEM, Parisi GP, Nascimento GPV. *Tamarindus indica* (Tamarine®). Brasília; 2006. Trabalho não publicado.
21. Ahmedzai SH, Boland J. Constipation in people prescribed opioids. *Clin Evid (Online).* 2007 Jun;2007.pii:2407.
22. Morales MA, Hernandez D, Burtamante S, Bachiller J, Rojas A. Is senna laxative use associated to cathartic colon, genotoxicity, or carcinogenicity? *J Toxicol.* 2009;2009:287247.
23. Olesen AE, Drewes AM. Validated tools for evaluating opioid-induced bowel dysfunction. *Adv Ther.* 2011 Apr;28(4):279-94.
24. Dronev J, Ross J, Gretton S, Welsh K, Sato H, Riley J. Constipation in cancer patients on morphine. *Support Care Cancer.* 2008 May;16(5):453-9.

# Agentes Infeciosos na Artrite Séptica e Tratamentos

Ana Elise L. Jaculi<sup>1</sup>  
João Antônio Gouveia<sup>1</sup>  
Simone Borba de Paula<sup>1</sup>  
Patrícia Medeiros de Souza<sup>2</sup>

## Agentes infecciosos na Artrite Séptica

A infecção do líquido sinovial e dos tecidos de uma articulação causada por bactérias (artrite séptica) pode ser provocada por diversas espécies. Entretanto existem aquelas que apresentam maior propensão a causar esse tipo de infecção articular. Esses microorganismos costumam atingir a articulação através da circulação sanguínea.<sup>1</sup>

Geralmente, o tipo de bactéria causadora da infecção pode variar segundo a idade da pessoa. Os estafilococos, o *Hemophylus influenzae* e as bactérias conhecidas como bacilos Gram-negativos infectam com mais frequência bebês e crianças pequenas, enquanto os gonococos, os estafilococos e os estreptococos infectam com maior frequência crianças grandes e adultos.<sup>2</sup>

A infecção na maioria dos casos é monomicrobiana, sendo que os casos de agentes múltiplos costumam acometer pacientes com trauma penetrante que envolve o espaço articular.<sup>3</sup>

Os agentes etiológicos podem ser variados. No Quadro 1 é possível ver a prevalência desses agentes de acordo com o grupo populacional.<sup>3</sup>

Prevalência de 65-85%	
Agente Etiológico	Grupo populacional
<i>Streptococcus sp.</i>	Indivíduos debilitados (pós-operatório)
<i>Staphylococcus aureus*</i>	Adultos, neonatos e crianças maiores de 2 anos
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Adultos e crianças maiores de 2 anos
Prevalência de 10-15%	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Adultos jovens, sexualmente ativos
<i>Neisseria meningitidis</i>	Adultos jovens e crianças
<i>Haemophilus influenzae</i>	Crianças de 2 meses a 2 anos (associado a focos no ouvido)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Indivíduos que usam drogas por via endovenosa
<i>Salmonella sp.</i>	Neonatos e crianças menores de 2 anos anêmicos

Quadro 1 – Prevalência dos agentes etiológicos de acordo com grupos populacionais

Fonte: Mathews et al.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Graduandos em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

<sup>2</sup> Doutora em Farmacologia, professora adjunta do Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

No Quadro 2, seguem as classificações das artrites infecciosas de acordo com as espécies e tipos de agentes etiológicos.

Classificação das artrites infecciosas	
<p><b>Bacterianas</b></p> <p>- <b>Cocos gram-positivos</b>  <i>Staphylococcus aureus</i>  <i>Streptococcus pyogenes</i>  <i>S. pneumoniae, S. Viridans</i></p> <p>- <b>Cocos gram-negativos</b>  <i>Neisseria gonorrhoeae</i>  <i>Neisseria meningitidis</i>  <i>Haemophilus influenzae</i></p> <p>- <b>Bacilos gram-negativos</b>  <i>Escherichia coli</i>  <i>Salmonella sp.</i>  <i>Pseudomonas etc.</i></p> <p>- <b>Espiroquetas</b>  <i>Borrelia burgdorferi</i>  <i>Treponema pallidum</i></p> <p>- <b>Mycoplasmas</b>  <i>Mycoplasma hominis</i>  <i>M. pneumoniae</i>  <i>Ureaplasma urealyticum</i></p>	<p>- <b>Micobacterianas</b>  <i>M. tuberculosis</i>  <i>M. leprae</i></p> <p>- <b>Fúngicas</b>  Blastomicose  Coccidioidomicose  Criptococose  Histoplasmose  Esporotricose  Candidíase  Actinomicose</p> <p>- <b>Virais</b>  Rubéola  Hepatite A e B  Parvovírus  Adenovírus  Herpesvírus  Citomegalovírus  Epstein-Baar vírus  Herpes simples  Varicela</p>

Quadro 2 – Classificação das artrites infecciosas

Fonte: Mahowald<sup>4</sup>

### Tratamento e esquemas terapêuticos para Artrite Séptica

Os consensos sugerem que o melhor tratamento é baseado na remoção imediata de qualquer material purulento e no apropriado tratamento antibiótico.<sup>3</sup>

Após a identificação do organismo e determinado o perfil de sensibilidade, a antibioticoterapia pode ser modificada com base na toxicidade, sensibilidade e custo. O paciente deve receber o tratamento durante 4 semanas, sendo que nas 2 últimas por via oral (pacientes responsivos).<sup>5</sup>

A escolha usual para cocos Gram-positivos é a penicilina resistente à penicilinase. Em indivíduos alérgicos à Penicilina, deve ser administrado Clindamicina ou Vancomicina. Bacilos Gram-negativos devem ser tratados inicialmente com penicilina ou cefalosporina antipseudomonas, associados a um aminoglicosídeo. Em pacientes que adquirem artrite séptica no hospital ou nos pacientes que tem suspeita de infecção pelo patógeno *S. aureus* resistente à meticilina, Vancomicina é a droga de escolha.<sup>5</sup>

Caso a bactérias seja Gram-negativa, e o líquido sinovial purulento, a terapia empírica pode incluir uma penicilina ou cefalosporina para indivíduos saudáveis e os antibióticos de amplo espectro, mencionados anteriormente, para indivíduos imunocomprometidos ou idosos.<sup>6</sup>

Em pacientes de risco, a antibioticoterapia empírica deve incluir, então, atividade contra MRSA (não somente nos imunocomprometidos e idosos, mas também em enfermeiros, pacientes internados onde já existe uma incidência de resistência à MRSA de mais de 10%. Logo, Glicopeptídeos (exemplo, a Vancomicina) seriam os mais ativos contra essa cepa. Devido à baixa capacidade de infiltração dos glicopeptídeos nas articulações e tecido ósseo, normalmente são associados rifampicina ou ácido fusídico. A Clindamicina penetra muito bem o tecido ósseo e as articulações e pode ser utilizada como alternativa em cepas resistentes aos macrolídeos.<sup>3</sup>

Uma atenção ainda maior deve existir no surgimento do glycopeptide intermediate *S aureus* (GISA) e intolerância à glicopeptídeos. Novos agentes para infecções osteoarticulares por Gram-positivos estão sendo utilizados. Daptomicina e Linezolida são duas novas classes de antibióticos contra bactérias Gram-positivas. Entretanto ainda não existem estudos randomizados para comparar a eficácia e a segurança desses novos antibióticos em infecções osteoarticulares.<sup>3</sup>

A supressão da resposta imune excessiva com corticoesteróides pode proporcionar um regime mais efetivo na Artrite Séptica provocada por *S aureus*, comparado ao uso de antibióticos sozinhos. A identificação de citocinas responsivas do hospedeiro tem indicado que antagonistas TNF- $\alpha$  e interleucinas 10 recombinantes poderiam ser usados como adjuvantes no tratamento.<sup>7</sup>

## Antibioticoterapia<sup>2</sup>

A escolha do antibiótico na artrite séptica vai depender da situação clínica do paciente e a suspeita do provável agente etiológico. Segue no Quadro 3 as recomendações para estas situações:

Situação Clínica/ agente etiológico	Antibiótico de escolha
Sem fatores de risco para microrganismos atípicos	Flucloxacilin (2g – 4 vezes ao dia). Pode ser adicionado ácido fusídico (500mg – 3 vezes ao dia) ou gentamicina intravenosa.
Alto risco para sepse por gram-negativo (idosos ou susceptíveis, infecções urinárias recorrentes, cirurgia abdominal recente).	Cefalosporinas de 2ª ou 3ª geração. Pode ser adicionado flucloxacilin. Discutir com infectologista as alternativas para pacientes com hipersensibilidade.
Risco de <i>S. aureus</i> resistente à metilicina	Vancomicina com cefalosporina de 2ª ou 3ª geração.
Suspeita de gonococo ou meningococo	Ceftriaxona ou similar, dependendo do perfil de resistência local.
Usuários de drogas injetáveis	Discutir com infectologista
Paciente em unidade de Terapia Intensiva sabidamente colonizado	Discutir com infectologista

Quadro 3 - Escolha do inicial do antibiótico em casos suspeitos de artrite séptica

Fonte: Septic arthritis in adults<sup>8</sup>

## Referências

1. Okano T, Enokida M, Otsuki R, Hagino H, Teshima R. Recent trends in adult-onset septic arthritis of the knee and hip: retrospective analysis of patients

treated during the past 50 years. *J Infect Chemother*. 2011 May 17. [Epub ahead of print].

2. Manual Merck: saúde para a família [Internet]. Whitehouse Station, NJ, USA: Merck & Co., Inc.; 2009 [cited 2007 Mar 22]. Capítulo 53: Infecções dos ossos e das articulações, Artrite Infecçiosa. Available from: <<http://www.manualmerck.net/?url=/artigos/%3Fid%3D79%26cn%3D788>>.
3. Mathews JC, Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet*. 2010 Mar;375(9717):846-55.
4. Mahowald ML. Infections arthritis. In: Schumacher HR, Klippel JH, Koopman WJ. *Primer on the Rheumatic Diseases*. 10th ed. Atlanta, Arthritis Foundation; 1993. p. 192-97.
5. Mikhail IS, Alarcón GS. Nongonococcal bacterial arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1993 May;19(2):311-31.
6. Goldenberg DL. Septic arthritis. *Lancet*. 1998 Jan 17;351(9097):197-202.
7. Sakiniene E, Bremell T, Tarkowski A. Addition of corticosteroids to antibiotic treatment ameliorates the course of experimental *Staphylococcus aureus* arthritis. *Arthritis Rheum*. 1996 Sep;39(9):1596-605.
8. Septic arthritis in adults. In: UpToDate 19.3. [database on the Internet]. Waltham (MA); 2011 [cited 2011 Dec 6]. Available from: <http://www.uptodate.com>. subscription required to view.

# Imunodeficiência Humoral

Cecília Alves Mourão<sup>1</sup>  
Patrícia Medeiros de Souza<sup>2</sup>  
Felipe Ferreira<sup>3</sup>  
Bruno Gedeon de Araujo<sup>3</sup>

## Definição

O termo síndrome de imunodeficiência remete a transtornos decorrentes de defeitos no sistema imunológico. A imunodeficiência humoral é caracterizada pela ocorrência por defeitos que afetam a produção de anticorpos, seja por defeito molecular intrínseco às células B ou uma falha de interações entre as células B e T.<sup>1</sup>

## Manifestações clínicas

Deficiência de anticorpo é caracterizada, muitas vezes por infecções graves recorrentes, como infecção do trato respiratório superior e inferior por bactérias encapsuladas como o *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*.<sup>2</sup> Crianças normalmente apresentam otite média recorrente, sinusite e pneumonia. Pode acontecer o mesmo para os adultos, apesar de a otite média ser menos comum. Infecções virais do trato respiratório também ocorrer com maior frequência e gravidade nesses pacientes.<sup>3</sup> Em adultos a doença auto-imune é a forma mais frequente e a diarreia é comum tanto em adultos quanto em crianças.<sup>1</sup>

Pacientes com suspeita de deficiência de anticorpo devem fazer dosagem sorológica das imunoglobulinas. Deve-se também medir os anticorpos específicos para proteínas dentre eles o tétano, difteria e polissacarídeos (de pneumococos, *H. influenzae* tipo B polissacarídeo capsular), e os antígenos. Se os níveis de anticorpos específicos forem baixos, a imunização de reforço deve ser administrada e a dosagem feita novamente após quatro semanas.<sup>1</sup>

## Achados laboratoriais na imunodeficiência humoral

- Agamaglobulinemia Ligada ao X (XLA) é devido a um defeito na tirosina quinase de Bruton (Btk) que se expressa nas células B em todas as fases de desenvolvimento. Entre os pacientes com hipoglobulinemia G profunda, achados sugestivos de XLA são números normais de células T e os números de células B baixos ou ausentes. Os primeiros sintomas (infecções) podem surgir nos primeiros 3 a 18 meses de vida sendo que o tratamento de escolha é a terapia de substituição com imunoglobulina.<sup>1</sup>
- Agamaglobulinemia autossômica Clínica e laboratorialmente similar a XLA porem causada por mutação não no cromossomo X, mas em

<sup>1</sup> Graduanda em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

<sup>2</sup> Doutora em Farmacologia, professora adjunta do Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

<sup>3</sup> Farmacêutico, residente em Farmácia Clínica - Atenção Cardiopulmonar pelo Hospital Universitário de Brasília.

autossomo. Agamaglobulinemia em paciente mulher, hereditariedade característica de mutação autossômica e ausência de mutação de Btk em paciente homem é um forte indicativo dessa mutação.<sup>1</sup>

- Síndrome da Hiperimmunoglobulina M É caracterizado por concentrações normais ou elevadas de IgM acompanhada de deficiência de IgE, IgG e IgA.<sup>1</sup>
  - As manifestações mais comuns são chamadas de Hiperimmunoglobulina M são causadas por alterações em moléculas CD40 presentes na superfície de células B e mononucleares ou em seu ligante CD40L encontrado em células T CD4+ ativadas. Clinicamente é caracterizada não apenas por infecções do trato respiratório, mas também por doenças oportunistas como pneumocistose, criptosporidium, histoplasmose.<sup>1</sup>
  - Imunodeficiências causadas por deficiência na regulação de NF-KAPPA-B, um fator de transcrição que regula a expressão de vários genes de resposta imunológica e inflamatória, facilita a infecção por micobactérias não-tuberculosas e displasia ectodérmica (dentes cônicos ou ausentes, cabelos finos e esparsos e redução de glândulas sudoríficas). Laboratorialmente é encontrada deficiências inespecíficas na produção de imunoglobulinas, elevação de IgM ou IgA e baixa produção de células Natural Killers. O tratamento é feito com reposição de imunoglobulina porém as infecções recorrentes podem persistir.<sup>1</sup>
  - Duas formas raras de síndrome de hiper-IgM, com funcionamento normal das células T, são causadas por mutações no ácido nucléico modificando enzimas chamadas ativação induzida por citidina desaminase (AID) e uracil nucleosídeos glicosilase (UNG).<sup>4,5</sup> Estas enzimas são necessárias para o processo de substituição de classe de imunoglobulina em que nas células B ocorrem a mudança de produção do isotipo IgM para IgG, IgA, IgE ou durante o desenvolvimento do antígeno-dependente. A substituição de classe não pode ocorrer sem AID funcional ou UNG, pois as células B só pode produzir quantidades apreciáveis de IgM. Portanto, IgG pode estar muito baixa, normal ou IgM alta. Os pacientes com deficiência de AID e UNG geralmente apresentam respostas excelentes para a terapia de substituição com imunoglobulina e redução de infecções bacterianas. Tratamento de doenças auto-imunes requer medicamento antiinflamatório e imunossupressor.<sup>4,6,7</sup>
- Imunodeficiência variável comum (IDVC) é definida por concentrações séricas de IgG total baixas, assim como IgA e/ou IgM, com resposta pobres ou ausentes à imunização, e manifestações clínicas características na ausência de qualquer defeito molecular detectável.<sup>1</sup>
- Deficiência de IgA (DIGA) é uma variante imunológica relativamente comum, que é assintomática na maioria dos indivíduos afetados. Raramente pode estar associado a doenças auto-imunes, gastrintestinal, e atópica.<sup>1</sup>
- Deficiência de subclasses de IgG (DSIGG) Há quatro subclasses IgG: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. Deficiência de subclasses de IgG é definida

como a relativa falta de uma ou mais subclasses de IgG, com uma concentração normal ou quase normal de IgG total no soro em um paciente com infecções recorrentes graves.<sup>1</sup>

- Deficiência de anticorpos seletivos com imunoglobulinas normais (DASIGN) é uma condição que pode existir sozinha, ou como parte de uma imunodeficiência mais global, definida como ausência de resposta a antígenos polissacarídicos, podendo apresentar infecções recorrentes com sorologia normal.<sup>1</sup>
- Hipogamaglobulinemia transitória da infância (HTI) é definida como uma acentuação e prolongamento do hipogamaglobulinemia da infância que é normalmente observada durante os primeiros 3-6 meses de vida. O diagnóstico é baseado em níveis de IgG pelo menos 2 vezes abaixo da média para a idade controles, com ou sem valores diminuídos de outros isotipos Ig, que permanecem baixos além de seis meses de idade e ocorrem na ausência de outras condições de imunodeficiência.<sup>1</sup>

### **Defeitos de outros anticorpos**

Vários outros defeitos em quantidade de anticorpos ou função foram identificados. A classificação de cada uma destas condições como imunodeficiências é dependente de uma história de infecções recorrentes, doenças auto-imunes ou gastrointestinal, ou outros sinais de função imunitária, uma vez que indivíduos inteiramente assintomáticos com cada uma dessas anormalidades também foram identificados. Assim, essas condições não representam estados de imunodeficiência em todas as pessoas.<sup>1</sup>

### **Referências**

1. Notarangelo L, Casanova JL, Fischer A, Puck J, Rosen F, Seger R, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Sep;114(3):677-87.
2. Ballou M. Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Apr;109(4):581-91.
3. Kainulainen L, Vuorinen T, Rantakokko-Jalava K, Osterback R, Ruuskanen O. Recurrent and persistent respiratory tract viral infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jul;126(1):120-6.
4. Revy P, Muto T, Levy Y, Geissmann F, Plebani A, Sanal O, et al. Activation-induced cytidine deaminase (AID) deficiency causes the autosomal recessive form of the Hyper-IgM syndrome (HIGM2). *Cell*. 2000 Sep;102(5):565-75.
5. Kracker S, Gardes P, Mazerolles F, Durandy A. Immunoglobulin class switch recombination deficiencies. *Clin Immunol*. 2010 May;135(2):193-203.
6. Quartier P, Bustamante J, Sanal O, Plebani A, Debré M, Deville A, et al. Clinical, immunologic and genetic analysis of 29 patients with autosomal recessive hyper-IgM syndrome due to Activation-Induced Cytidine Deaminase deficiency. *Clin Immunol*. 2004 Jan;110(1):22-9.

7. Hennig C, Baumann U, Ilginus C, Horneff G, Foell J, Hansen G. Successful treatment of autoimmune and lymphoproliferative complications of patients with intrinsic B-cell immunodeficiencies with Rituximab. *Br J Haematol.* 2010 Feb;148(3):445-8.