



Patrícia Medeiros de Souza
Organizadora

Farmacologia Clínica

Textos Informativos

Brasília, DF
2017

Organizadora:

Patrícia Medeiros de Souza

Colaboradores:

Adriane Dallanora
Aiessa Balest
Andrezza Santos
Angélica Pires Lucas
Anna Rayk Guimarães
Bezerra
Antionielle Vieira
Monclaro
Bárbara de Oliveira
Mariquito
Bruna Rafaela Bezerra
Gomes
Chijioke Kevin
ObikeAjuluOkeke
Clarisse Danielli Silva
Albergaria
Dafny Oliveira de Matos
Etienne Santos
Felipe Ferreira
Felipe Pinheiro
Felipe Sousa Bandeira
Gabriela Cabral Melo
Netto
Gleice Rocha Ferreira
Borges
Glivia Silva de Santana
Glice Kelli
Inaê Aquino
Jaqueline de Oliveira
Pinto Araújo
Jessica Ferreira
Jéssica Lucena de Oliveira
João Carlos Sousa Maciel

João Gabriel Araújo
Almeida
José Bernardo De Souza
Júlia Dantas
Juliana Carvalho Rocha
Alves Da Silva
Juliana de Freitas Ferreira
Juliana Kelly Barbosa de
Andrade
Kaian Amorim Teles
Laisa Cherubin De
Almeida
Laise Ananias de Morais
Larissa Araújo
Laurenio Sergio
Leandro Pereira Ribeiro
Neto
Letícia da Costa D'Oliveira
Ludmila Alvim Gomes
Pinho
Maiane Araújo
Maísa Raposo Pereira de
Araújo
Manuella De Carvalho
Capparelli Santa Maria
Márcia Gabriela Fiusa
Martins da Silva
Márcia Taís Souza
Marcus Túlio da Silva
Maria Luiza Mendes
Moreira Franco
Mariana Duarte David
Ladeia
Mariza Bahiano Silva

Santos
Miriam Braga Inácio
Nadja Lobato
Nana Marina Moreno dos
Santos
Nathalia Lobão Barroso de
Souza
Nidgia Ramonne
Pedro André Carvalho de
Alcântara
Priscila dos Santos
Dorneles
Priscilla Azevedo
Raissa Moraes
Raphael Santana
Renata Dantas Machado
Rildo Costa Farias
Simone Wense Dias
Akonteh
Solange Leite
Stephanie Kelmyane
Andrade de Carvalho
Vanessa Barros Freire
Talita Cristina
Tayse Mendes Moraes
Thais Cristina Marques
Lima Costa
Thais Cristina Marques
Lima Costa Patrícia
Medeiros
Thales Barros dos Santos
Valéria Santos da Silva
Verônica Soares

Formatação e normalização ABNT:

Fernando Silva

Capa:

Lívia Maria Magalhães Chaves

F233 Farmacologia clínica: textos informativos / Patrícia
Medeiros de Souza, organizadora. – Brasília, 2017.
104 p.: il. ; 30 cm.

ISBN 978-85-54294-00-7.

1. Farmacologia clínica. I. Souza, Patrícia Medeiros
de (org.).

CDU 615.03

Sumário

Apresentação	4
Talidomida, o que Mudou com a RDC 11/2011 e o que a RDC 24/2012 acrescentou.	5
Eficácia, Efetividade e Protocolo com Indicações Clínicas da Albumina	14
Consumo de leite e anemia por deficiência de ferro	23
Manejo clínico do Rivaroxabana	32
Ciclofosfamida: Orientação Aos Pacientes.....	35
Compatibilidade da Anfotericina B e Antimicrobianos: Importância Clínica	38
Desmame De Medicamentos No Perioperatório: Manejos Clínicos	43
Interação do cálcio com fitato e oxalato	55
Nomograma de Heparina aplicado a caso clínico: Emprego do Esquema de Raschke para heparinização em paciente com diagnóstico de TVP e com alteração de função renal.	60
Parecer técnico: Estabilidade da Ciclofosfamida.	63
Hipercoagulabilidade na Síndrome Nefrótica	66
Necessidade de suplementação vitamínica na Síndrome de Down.....	72
Varfarina	81

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 clínica.

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 ABNT.

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.

Eficácia, Efetividade e Protocolo com Indicações Clínicas da Albumina

Nathalia Lobão Barroso de Souza

A albumina é uma proteína essencial encontrada no plasma sanguíneo e corresponde a 50-60% das proteínas plasmáticas. O fígado é responsável pela sua produção, em uma taxa de aproximadamente 10-12 g de albumina por dia, o que corresponde a 0,2 g/kg de peso corpóreo.^{1,2}

Com o objetivo de direcionar o uso da albumina de modo racional e adequado, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) realizou a Consulta Pública nº 99, de 11 de novembro de 2003, para que fossem apresentadas críticas e sugestões acerca da resolução que aprovaria as Diretrizes para o uso de Albumina.³ Findo o prazo estipulado, em maio de 2004 se obteve a aprovação da Resolução RDC nº 115.⁴

Legislação Brasileira com Indicações Clínicas⁴

A ANVISA, por meio da Resolução RDC nº 115 de 10 de maio de 2004, preconizou as Diretrizes para o uso de Albumina. A RDC nº 115/2004 estabelece a definição de albumina, a forma de obtenção das soluções e as indicações clínicas para o uso com base em estudos clínicos disponíveis na literatura.⁴

Segundo essa resolução, as concentrações disponíveis de soluções de albumina são: 4%, 5%, 20% e 25%. São provenientes do fracionamento industrial do plasma sanguíneo.⁴

A figura 1 mostra as indicações formais para utilização da albumina, que são aquelas em que há trabalhos de alto nível de evidência mostrando a eficácia da albumina no tratamento dos pacientes; entretanto, não quer dizer que não haja alternativas terapêuticas. A figura 2 apresenta as indicações

discutíveis, as quais, na literatura, os resultados ainda não conflitantes; nessas indicações o uso da albumina pode ser eventualmente feito até evidências mais conclusivas. Há também as indicações não fundamentadas, presentes na figura 3, em que os trabalhos mostram que o uso de albumina não traz nenhum benefício para os pacientes.⁴

QUADRO 1. Indicações formais do uso de albumina segundo a RDC nº 115/2004.

1. Para o preenchimento da bomba de circulação extracorpórea (CEC) em cirurgias cardíacas
2. Para tratamento de pacientes com ascites volumosas, por paracenteses repetidas.
3. Após paracenteses evacuadoras nos pacientes com ascites volumosas.
4. Como líquido de reposição nas plasmaféreses terapêuticas de grande monta (retirada de mais de 20 mL/kg de plasma por sessão).
5. Para prevenção da síndrome de hiperestimulação ovariana no dia da coleta do óvulo para fertilização in vitro.
6. Para pacientes com cirrose hepática e síndrome nefrótica, quando houver edemas refratários aos diuréticos e que coloquem em risco iminente a vida dos pacientes.
7. Grandes queimados, após as primeiras 24 horas pós-queimadura.
8. No pós-operatório de transplante de fígado, quando a albumina sérica for inferior a 2,5g%.

QUADRO 2. Indicações discutíveis do uso de albumina segundo a RDC nº 115/2004.

1. Em pacientes críticos com hipovolemia, hipoalbuminemia e má-distribuição hídrica.
2. Hiperbilirrubinemia do recém-nato por doença hemolítica peri-natal (DHPN).
3. Em pacientes com cirrose que apresentem peritonite bacteriana espontânea.

QUADRO 3. Indicações não fundamentadas do uso de albumina segundo a RDC nº 115/2004.

1. Correção de hipoalbuminemia.
2. Correção de perdas volêmicas agudas, incluindo choque hemorrágico.
3. Tratamento de pacientes com cirrose hepática ou com síndrome nefrótica.
4. Peri-operatório, exceto nos casos mencionados anteriormente.

Eficácia e Segurança

Após a publicação das Diretrizes para o Uso da Albumina, em 2004, vários estudos têm sido publicados com o objetivo de avaliar as indicações clínicas do uso da albumina.

- Um dos grandes questionamentos da literatura é quanto ao uso de albumina para reposição volêmica. A RDC nº 115/2004 dita essa indicação como não fundamentada, o que pode ser ratificada por estudos posteriores a aprovação dessa resolução.⁴ O estudo *The Saline versus Albumin Fluid Evaluation (SAFE)*, o qual foi conduzido de forma multicêntrica, randomizada e duplo-cego, teve por objetivo avaliar a mortalidade de uma população de pacientes de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) que recebiam albumina ou solução salina para reposição volêmica. A conclusão final desse estudo foi que os desfechos foram similares entre ambos os grupos após 28 dias de acompanhamento, o que mostra que os tratamentos seriam equivalentes. Entretanto, vale lembrar que esse estudo possuía uma população heterogênea, sendo necessários outros estudos com populações mais específicas.⁵ A recente revisão Cochrane acerca do uso de soluções coloides e cristaloides para reposição volêmica em pacientes críticos mostrou que não há evidência de superioridade das coloides sobre as cristaloides. Como os coloides não estão associados a um aumento na sobrevida e, ainda, são consideravelmente mais caros do que cristaloides, é difícil ver como o seu uso fora do contexto de ensaios clínicos randomizados, em subgrupos de pacientes de interesse particular, pode ser justificado.⁶
- Outro estudo de grande valia para o entendimento das indicações da albumina é o *Sepsis in European Intensive Care Units (SOAP)*, o qual foi uma coorte multicêntrica observacional que teve por objetivo investigar pacientes com sepse. Tendo em vista o amplo uso de albumina, pôde-se avaliar o uso da albumina, a situação clínica do pacientes e a taxa de mortalidade associada. Os pacientes que fizeram uso de albumina apresentaram maior taxa de mortalidade em 30 dias, maior taxa de mortalidade na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e maior mortalidade

hospitalar. Contudo, como o SOAP não teve um delineamento no que diz respeito à administração da albumina em UTI, há variáveis que possam interferir na conclusão do estudo, como, por exemplo, o fato de não ter havido acompanhamento dos níveis plasmáticos de albumina.⁷

- Foi mostrado em uma meta-análise de 2012 que o uso de albumina reduz a mortalidade e a morbidade de pacientes com ascites volumosas, submetidos a paracenteses de grande volume, quando comparada a tratamentos alternativos como solução hipertônica e dextrano. Segundo esse estudo, a administração de albumina nessas condições também reduz a probabilidade de ocorrer disfunção circulatória pós-paracentese (OR 0,39; IC 95%), hiponatremia (OR 0,58; IC 95%) e morte (OR 0,64; IC 95%).⁸
- As diretrizes da ANVISA preconizam a utilização de albumina para síndrome da hiperestimulação ovariana, entretanto, o estudo clínico randomizado de Bellver *et al.* (2003), com um total de 976 mulheres, não observou diferenças significativas em termos de desfechos. Com isso, a conclusão tomada seria que o uso da albumina não apresentaria benefícios para prevenção da síndrome da hiperestimulação ovariana, porém são necessários mais estudos tendo em vista seu uso desde a década de 90 para esses fins.⁹

QUADRO 4. Administração de Albumina Humana

Administração de Albumina Humana	
Forma Farmacêutica	Solução injetável 20%
Via de administração ¹⁰	Via intravenosa
Velocidade de infusão ¹¹	a. Paciente com histórico de doença cardíaca ou circulatória: entre 5 a 10 mL/min para evitar aumento súbito de pressão arterial. b. Paciente com volume sanguíneo baixo a normal: para evitar expansão rápida de volume, administrar não mais do que 1 a 2 mL/min.
Compatibilidade ¹⁰	Compatível com sangue total, plasma ou glicose, lactato de sódio ou cloreto de sódio.
Incompatibilidade em Y ¹²	Drotrecogina alfa, gordura emulsão, micafungina, midazolam, vancomicina, verapamil.
Diluição ¹⁰	Apenas em soluções de glicose 5% ou de cloreto de sódio 0,9%*
Armazenamento ¹⁰	Sob-refrigeração, entre 2 a 8°C**
Estabilidade ¹⁰	4 horas após abertura do frasco

* Não diluir com água esterilizada para injeção, pois a solução ficará hipotônica, podendo resultar em hemólise potencialmente fatal, insuficiência renal aguda, hiponatremia ou edema cerebral.¹⁰

** Não usar soluções que foram congeladas, ou se estiverem turvas ou com sedimentos.¹⁰

Para administrar a Albumina Humana, a dosagem em gramas pode ser calculada pela seguinte fórmula, segundo a bula do medicamento:¹³

$$\text{Dose (g)} = [\text{Proteínas totais necessárias (g/L)} - \text{Proteínas totais existentes (g/L)}] \times \text{volume do plasma (L)} \times 2$$

Onde: o volume do plasma fisiológico pode ser calculado como aproximadamente 40 mL/kg de peso corporal.

Segundo a revisão de Liembruno *et al.* (2009), uma outra forma de estimar a dose de albumina a ser administrada é por meio da equação abaixo. Vale lembrar que como as fórmulas são aproximadas, recomenda-se o monitoramento laboratorial da concentração proteica recebida.¹⁴

$$\text{Dose (g)} = [2,5 \text{ g/dL} - \text{concentração atual de albumina (g/dL)}] \times \text{peso corporal (kg)} \times 0,8$$

Onde: 2,5 g/dL é a concentração desejada de albumina;

0,8 é o coeficiente para cálculo do volume plasmático.

A velocidade de infusão deve ser ajustada de acordo com as circunstâncias e indicações individuais, como pode ser observado na figura 4, podendo ser de 1 a 2 mL/minuto. O tempo máximo de administração é de 3 horas. Durante plasmaférese, em especial, a velocidade de infusão não deve exceder 30 mL/minuto.¹³ A dose da albumina pode seguir as equações acima; entretanto, a figura 5 explicita as doses usadas em casos particulares.

Indicações clínicas inadequadas:^{4,14}

- Hipoalbuminemia na ausência de edema ou hipotensão aguda;
- Subnutrição;
- Cicatrização de feridas;
- Choque não-hemorrágico;
- Ascites responsivas a diuréticos;
- Nas primeiras 24 horas de queimados;
- Enteropatias com perda de proteínas e má absorção;
- Pancreatite aguda ou crônica;
- Hemodiálise.

Principais indicações clínicas: 4,14

- Paracenteses de grande volume (> 5,0L);
- Plasmaférese terapêutica;
- Peritonite bacteriana espontânea, quando em associação com antibióticos;
- Cirrose hepática com ascites refratárias;
- No período pós-operatório, após o transplante de fígado, para controlar a ascite e edema periférico, para substituir a perda de fluido ascítico dos tubos de drenagem, se albumina <2,5 g/dL com um hematócrito > 30%;
- Síndrome nefrótica, em pacientes com albumina < 2g/dL, com hipovolemia e/ou edema pulmonar;
- Queimados, após as primeiras 24 horas e com comprometimento > 30% da superfície corpórea.

QUADRO 5. Esquemas de Administração de Albumina Humana em Casos Particulares

Esquemas de Administração de Albumina	
Criança	
<ul style="list-style-type: none"> • Hipovolemia¹² 	0,5 – 1,0 g/kg/dose Dose máxima: 6g/kg/dia
Adulto	
<ul style="list-style-type: none"> • Hipovolemia¹² 	0,5 – 1,0 g/kg/dose – Repetir quando necessário Obs.: Deve ser considerado após resposta insuficiente com terapia cristalóide e contra-indicação de colóides não proteicos.
<ul style="list-style-type: none"> • Pós-paracenteses de grande volume (> 5,0 L)¹² 	5-8 g a cada litro removido ou um total de 50 g para paracentese maior que 5,0 L. Obs.: Administrar logo após o procedimento para evitar complicações pós-procedimento

	(por exemplo, hipovolemia, hiponatremia e comprometimento renal).
<ul style="list-style-type: none"> • Peritonite bacteriana espontânea em pacientes cirróticos¹² 	Iniciar com 1,5 g/kg, seguido de 1g/kg no 3º dia (em conjunto com terapia antimicrobiana apropriada).
<ul style="list-style-type: none"> • Grandes queimados – 24 horas após a queimadura* 14 	1-2 g/kg/dia se: <ol style="list-style-type: none"> a. Albumina < 1 g/dL (ponto final de 2 g/dL); b. Albumina de 1-2 g/dL e o paciente não tolera uma alimentação entérica ou tem edema do tecido maciço ou disfunção pulmonar, o que pode ser agravada por uma baixa pressão oncótica (ponto final de 2 g/ dL).

* Não há indicação de administração de albumina nas primeiras 24 horas da queimadura, pois é o período em que a permeabilidade capilar aumenta.¹⁴

Precaução quanto ao uso de albumina

Apesar de a albumina ser um hemoderivado, a priori facilmente tolerada, ela pode desencadear reações imediatas do tipo alérgicas com febre, calafrios, náuseas, vômitos, hipotensão, urticária, aumento da salivação, e efeitos sobre a respiração e sobre a frequência cardíaca. As infusões mais rápidas, a uma velocidade de 20-50 mL/minuto, podem causar uma queda brusca da pressão arterial sistêmica e, em indivíduos idosos e aqueles com risco de insuficiência cardíaca congestiva, podendo levar a uma descompensação do quadro, principalmente em soluções mais concentradas de albumina.^{12,13,14}

As soluções de albumina devem ser usadas com cautela em pacientes com comprometimento renal ou hepático devido à alta carga proteica.¹³ A administração em pacientes com restrição a sódio deve ser cautelosa tendo em vista que as preparações de albumina contêm cerca de 130- 160 mEq de sódio por litro.¹⁴

Referências Bibliográficas

1. ROTHSCHILD, M. A.; ORATZ, M.; SCHREIBER, S. S. Albumin synthesis. **N Engl J Med**, v. 286, n. 14, p. 748-756, abr. 1972.
2. BOLDT, J. Use of albumin: an update. **Br. J. Anaesth**, v. 104, n. 3, p. 276-284, jan. 2010.
3. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Consulta Pública nº 99, de 11 de novembro de 2003**.
4. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Resolução RDC nº 115, de 10 de maio de 2004**. Aprova as Diretrizes para o uso de Albumina.
5. FINFER, S. et al. SAFE Study Investigators: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. **Engl J Med**, v. 350, n. 22, p. 2247-2256, mai. 2004.
6. PEREL, P.; ROBERTS, I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 13, n. 6, jun. 2012.
7. VINCENT, J. L. Is albumin administration in the acutely ill associated with increased mortality?: results of the SOAP study. **Crit Care**, v. 9, n. 6, p. 745-754, 2005.
8. BERNARDI, M. et al. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. **Hepatology**, v. 55, n. 4, p. 1172-1181, abr. 2012.
9. BELLVER, J. et al. Intravenous albumin does not prevent moderate-severe ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk IVF patients: a randomized controlled study. **Hum Reprod**, v. 18., n. 11, p. 2283-2288, nov. 2003.
10. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Formulário Terapêutico Nacional: Rename 2010**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
11. DRUGDEX: banco de dados. Disponível em: <<http://www.thomsonhc.com>>. Acesso em: 15 out. 2012.
12. ALBUMIN. In: **UpToDate**: banco de dados. Disponível em: <<http://www.uptodate.com>>. Acesso em: 12 out. 2012.
13. ALBUMINA Humana 20%. São Paulo: Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda. Bula de remédio
14. LIUMBRUNO, G. et al. Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins. **Blood Transfus**, n. 7, p. 216-234, 2009.