



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 Moraes
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.

Hipercoagulabilidade na Síndrome Nefrótica

Patrícia Medeiros de Souza
Clarisse Danielli Silva Albergaria
Jéssica Lucena de Oliveira
João Gabriel Araújo Almeida

Síndrome Nefrótica

A Síndrome Nefrótica é caracterizada pela presença de extensa proteinúria (excreção de proteína maior do que 3,5 g/24 horas em um adulto), hipoalbuminemia (albumina sérica menor que 3,0 g/dL), e edema periférico. Os pacientes com essa condição clínica têm uma incidência aumentada (10 a 40 por cento dos pacientes) de trombose arterial e venosa (principalmente na veia cava profunda e veia renal) e embolia pulmonar [1].

As principais manifestações clínicas da síndrome nefrótica são proteinúria e edema. Outras manifestações incluem desnutrição proteica, hipovolemia, insuficiência renal aguda, perda urinária de hormônios, hiperlipidemia, aumento da susceptibilidade à infecção e aumento do potencial para aterosclerose [1].

O aumento da perda de macromoléculas através da parede capilar glomerular lesionada resulta em proteinúria. A albumina é a principal proteína excretada via urinária, mas outras proteínas do plasma, incluindo os inibidores de coagulação, transferrina e proteínas de transporte, tais como a proteína de ligação à vitamina D podem, também, ser perdidos assim [1].

O tratamento da Síndrome Nefrótica inclui a administração de um inibidor da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores dos receptores da angiotensina para reduzir a pressão intraglomerular, e a restrição de sódio na dieta e diuréticos de alça para reduzir o edema. As alterações lipídicas induzidas pela Síndrome Nefrótica geralmente revertem após resolução da doença, mas a maioria dos pacientes são tratados inicialmente com um inibidor da HMG-CoA redutase (estatinas). Tromboembolismo venoso e arterial são tipicamente tratados com heparina seguido de varfarina durante o tempo que o paciente permanece nefrótico [1].

Fenômenos Tromboembólicos

Várias alterações homeostáticas que predisõem a um estado de hipercoagulabilidade têm sido relacionadas à Síndrome Nefrótica, justificando a maior incidência de eventos tromboembólicos [2]. Dentre estas, são citadas: redução dos níveis e/ou atividade das proteínas C e S, hiperfibrinogenemia, albuminúria, comprometimento da fibrinólise, maior agregação plaquetária, níveis elevados de dímero D, diminuição de marcadores de ativação da coagulação, de plasminogênio e da antitrombina III (AT III) [3, 11].

A perda de antitrombina III pela urina é o principal fator determinante da hipercoagulabilidade na Síndrome Nefrótica. Esse estado de hipercoagulabilidade frequentemente resulta em trombose venosa profunda (TVP), especialmente das veias renais.

O risco de trombose está também relacionado com a gravidade da hipoalbuminemia e tende a ocorrer no início do curso da doença [4,5,6,7,8,9]. A hipoalbuminemia favorece a síntese de tromboxano A₂ pela plaqueta e por síntese hepática, o que leva ao desenvolvimento de hipercolesterolemia e à elevação dos fatores pró-coagulantes fibrinogênio, fibronectina, fator V, VIII e XIII, que, em conjunto, contribuem para a ativação plaquetária [2]. O aumento do consumo de fatores pró-coagulantes dá-se pela exacerbada formação de trombos intravasculares [10].

A tendência para a formação de trombos na veia renal pode ser, em parte, devido à perda de fluido através do glomérulo. Isso resulta em hemoconcentração na circulação pós-glomerular, que é agravada pelo tratamento com diuréticos, podendo promover a formação de trombos em pacientes que já estão hipercoagulados [11].

Tratamento da hipercoagulabilidade na Síndrome Nefrótica

Não há estudos randomizados para orientar a terapia ideal de hipercoagulabilidade na Síndrome Nefrótica. Existem dois aspectos para a que devem ser considerados: 1- anticoagulantes para prevenir eventos tromboembólicos e 2- dissolução ou remoção do trombo com a terapia trombolítica [1].

Há três questões que devem ser abordadas para o tratamento de tromboembolismo em pacientes com a Síndrome Nefrótica:

- a) Anticoagulação profilática;
- b) Anticoagulação para Trombose Venosa Renal assintomática;
- c) Anticoagulação após um evento sintomático tromboembólico.

a) Anticoagulação profilática

A probabilidade de benefício da anticoagulação profilática depende de três fatores: a incidência de eventos trombóticos, a capacidade de anticoagulação para prevenir tais eventos e o risco de sangramento associado com a anticoagulação [1].

Não é rotineiramente indicada anticoagulação profilática para a maioria dos pacientes com Síndrome Nefrótica que não têm outra razão para anticoagulação. Alguns especialistas anticoagulam profilaticamente os pacientes com Síndrome Nefrótica grave que possuam um fator de risco adicional para trombose (por exemplo, um evento idiopático tromboembólico anterior, imobilização, insuficiência cardíaca grave, obesidade mórbida, cirurgia abdominal ou ginecológica, ou fibrilação atrial) [1].

A decisão de anticoagulação profilática deve ser equilibrada com o risco de hemorragia. Potenciais contraindicações incluem a idade avançada, hipertensão mal controlada, história de hemorragia gastrointestinal, doença hepática crônica, distúrbios intracranianos e preocupações sobre a adesão do paciente [1].

a) Anticoagulação para Trombose Venosa Renal assintomática

Anticoagulantes devem ser administrados nos pacientes com Trombose Venosa Renal descoberta incidentalmente, a menos que contraindicada, da mesma forma que a anticoagulação para eventos tromboembólicos sintomáticos [1].

b) Anticoagulação para um evento tromboembólico

O tratamento geralmente consiste de anticoagulação, inicialmente com heparina não fracionada ou de baixo peso molecular e varfarina [12,13]. Em pacientes com Síndrome Nefrótica, a varfarina tem uma eficácia superior a da heparina, já que alguns destes são parcialmente resistentes ao tratamento com heparina, devido à deficiência grave de antitrombina III, a qual tem seus níveis plasmáticos reduzidos na Síndrome Nefrótica [17]. Contudo, nos casos de indicação imediata de anticoagulação (Trombose Venosa Renal, Tromboembolismo Pulmonar), só resta a opção da heparina, pois ela é o único anticoagulante com efeito imediato.

A varfarina deve ser administrada por um tempo mínimo de 6 a 12 meses. No entanto, a maioria dos especialistas considera que o tratamento deve ser continuado durante tanto tempo quanto o paciente permanecer nefrótico [14,15, 18]. O tratamento objetiva manter o INR entre 2,0 e 3,0. Este

nível de anticoagulação é associado com um aumento modesto no risco de hemorragia [18].

Varfarina versus Heparinas

A varfarina é um anticoagulante oral e atua como antagonista da vitamina K inibindo, com isso, a carboxilação gama e a consequente ativação dos resíduos de ácido glutâmico dos fatores de coagulação II, VII, IX e X [16, 18].

A heparina atua inibindo a coagulação por meio da ativação da antitrombina III. Essa proteína inibe a trombina e o fator Xa. A heparina atua modificando a interação entre a antitrombina e a trombina acelerando a velocidade de ação dessas inibições. Para inibir a trombina é necessário que a enzima se ligue tanto à enzima quanto à antitrombina. Para inibir o fator X, é necessário apenas que a heparina se ligue a antitrombina III, portanto, a trombina é mais sensível ao efeito inibitório do complexo heparina-antitrombina III do que o fator X [16, 17].

A Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM) somente potencializa a ação da antitrombina III sobre o fator Xa, mas não sobre a trombina, devido ao fato de que esse tipo de heparina não tem tamanho suficiente para se ligar à enzima e ao inibidor simultaneamente, o que é indispensável para a inibição da trombina, mas não do fator X [16, 17].

Diante dos mecanismos de ação descritos, entende-se o porquê da falha terapêutica nos pacientes com Síndrome Nefrótica em uso de heparina, uma vez que essa necessita de proteínas (especialmente a antitrombina III) as quais são extensivamente depletadas nessa condição clínica, o que, no entanto, não influencia a ação do anticoagulante cumarínico.

Emprego do Esquema de Raschke para heparinização em paciente com diagnóstico de TVP e com alteração da função renal

De acordo com Esquema de Raschke, a taxa de infusão de heparina é dependente do peso corporal do paciente tanto para dose inicial em bolus, como para infusão contínua.

A Rotina de Heparinização é conhecida como Esquema de Raschke, que se baseia em dados de experimentação clínica que visam manter os níveis plasmáticos de heparina entre 0,35 a 0,70 unidades/ml corrigidos para o peso corpóreo.

Devido à farmacodinâmica da heparina e pela característica clínica de seu uso, o Esquema de Raschke preconiza o emprego de um bolus inicial,

seguido de infusão corrigida de acordo com o tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA).

Descrição:

→ bolus inicial de 80 unidades/Kg;

→ preparar a solução de heparina com 5 mL (25.000 unidades);

→ 100 u/ml (25.000 unidades em 250ml de soro fisiológico);

→ solicitar TTPA a cada 6 horas, espaçando-se para controles de 12 horas quando se obtiver 2 controles seguidos dentro da faixa ideal;

→ ajustar a administração da heparina de acordo com a tabela abaixo:

TTPA	Bolus	Interrupção	Mudança na infusão
< 35	80u/ Kg	0	aumentar 4u/Kg/h
35- 45	40u/ Kg	0	aumentar 3u/Kg/h
46- 60	40u/ Kg	0	aumentar 2u/Kg/h
61- 85	0	0	manter a infusão
86- 110	0	0	reduzir 2u/Kg/h
> 110	0	60 minutos	reduzir 4u/kg/h

Obs.: infusão inicial de 18 u/kg/h

→ arredondar a taxa de infusão para o valor mais próximo;

→ quando o peso do paciente tiver peso abaixo de 50 kg ou acima de 120 kg, mantenha respectivamente o mínimo ou o máximo permitido pela tabela.

Referências bibliográficas

1. UpToDate: banco de dados. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/>>. Acesso em: 10 mar. 2013.
2. LILOVA, M. I.; VELKOVSKI, I. G.; TOPALOV, I. B. Thromboembolic complications in children in Bulgária (1974-1996). **Pediatr Nephrol**, n. 15, p. 74-78, 2000.
3. RABELINK, T. J. et al. Thrombosis and hemostasis in renal disease. **Kidney Int**, n. 46, p. 287, 1994.
4. MAHMOODI, B. K. et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. **Circulation**, v. 117, n. 2, p. 117-224, 2008.
5. BARBOUR, S. J. et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. **Kidney Int**, v. 81, n. 2, p. 81-190, 2012.
6. MERCADAL, L. et al. Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. **Nephrol Dial Transplant**, v. 17, n. 10, p. 1771-1778, 2002.

7. CHERNG, S. C. et al. The role of lung scintigraphy in the diagnosis of nephrotic syndrome with pulmonary embolism. **Clin Nucl Med**, v. 25, n. 3, p. 167-172, 2000.
8. KUHLMANN, U. et al. Incidence and clinical significance of thromboses and thrombo-embolic complications in nephrotic syndrome patients. **Schweiz Med Wochenschr**, v. 111, n. 27-28, p. 1034-1040, 1981.
9. WALDMAN, M. et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 2, n. 3, p. 445-453, 2007.
10. SAGRIPANTI, A.; BARSOTTI, G. Hypercoagulability, intraglomerular coagulation, and thromboembolism in nephrotic syndrome. **Nephron**, v. 70, n. 3, p. 271-281, 1995.
11. SINGHAL, R.; BRIMBLE, K. S. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: pathophysiology and clinical management. **Thromb Res**, v. 118, n. 3, p. 397-407, 2006.
12. GLASSOCK, R. J. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome: a clinical conundrum. **J Am Soc Nephrol**, v. 18, n. 8, p. 2221-2225, 2007.
13. WU, C. H. et al. Successful outpatient treatment of renal vein thrombosis by low-molecular weight heparins in 3 patients with nephrotic syndrome. **Clin Nephrol**, v. 65, n. 6, p. 433-440, 2006.
14. LLACH, F. Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. **Kidney Int**, v. 28, n. 3, p. 429-439, 1985 1985.
15. RABELINK, T. J. et al. Thrombosis and hemostasis in renal disease. **Kidney Int**, v. 46, n. 2, p. 287-296, 1994.
16. RANG, H. P. et al. **Rang & Dale Farmacologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.
17. GARCIA, D. A. et al. Parenteral Anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. **CHEST**, v. 141, n. 2, p. 24s-43s, 2012.
18. AGENO, W. et al. Oral Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. **CHEST**, v. 141, n. 2, p. e44s-e88s, 2012.