



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.

Parecer técnico: Estabilidade da Ciclofosfamida.

Objetivo: estabelecer o tempo máximo de armazenamento de soluções parenterais de ciclofosfamida (CYC).

Introdução

A Ciclofosfamida (CYC) foi introduzida na terapia tumoral em 1958 e até hoje é o quimioterápico mais utilizado da classe dos agentes alquilantes, assim dito aqueles agentes que realizam ligações cruzadas na cadeia de DNA, impedindo, assim, a divisão celular¹. Os primeiros estudos de estabilidade da CYC datam das décadas de 1960 e 1970 e têm servido de fonte de pesquisa para estudos posteriores. A CYC não é ativa *in vitro*, sendo assim chamada de uma forma de transporte, um pró-fármaco². A ativação ocorre no fígado por ação enzimática, convertendo a CYC a 4-hidroxíciclofosfamida e a partir daí a aldofosfamida, a forma ativa, quimicamente instável, sofre conversão para acroleína e fosforamida mostarda, esta que é o agente alquilante que causa a destruição do DNA na célula tumoral^{1,3}.

O objetivo deste parecer é estabelecer o tempo máximo de armazenamento de soluções parenterais de CYC, tendo como critério a estabilidade química, de modo a fornecer subsídios para a padronização de rotina de preparo e administração de CYC e a racionalização do uso desse pró-fármaco, levando em consideração a segurança, a eficácia e a efetividade.

Metodologia

A metodologia consistiu de buscas *on line* em bases de referência. A primeira busca foi realizada na base de referência *Medline/Pubmed* pelo termo [*stability[All Fields] AND ("cyclophosphamide"[MeSH Terms] OR "cyclophosphamide"[All Fields])*], para os quais foram obtidas 205 publicações, dentre as quais, vinte artigos completos e onze revisões. Desse total, foram selecionados cinco artigos, dois dos quais completos e uma revisão. O critério para essa seleção foi o título dos artigos que tratavam especificamente do estudo de estabilidade da CYC, exceto um deles que tratou da estabilidade da ifosfamida (IF), um derivado trofosfamida da CYC, mas que foi escolhido pelo fato de ter sido publicado por autores comuns de um dos outros quatro artigos. A segunda busca foi realizada na base de dados *Scielo* pelo termo [*Ciclofosfamida*]. Por essa busca foi identificado um artigo que tratava de estudo sobre compostos organofosforados pentavalentes, como é a CYC.

Além dessas buscas, examinaram-se as referências bibliográficas utilizadas nos seis artigos selecionados. Por esse critério, foram selecionados quatro artigos, os quais são os mais antigos e foram citados pelo menos uma vez em todos os seis primeiros artigos. Entretanto, dois artigos foram desprezados em função de não estarem disponíveis nas bases de dados consultadas. Dessa forma, oito artigos subsidiaram a elaboração deste parecer.

Apresentação e discussão dos resultados

A estabilidade da CYC tem sido confirmada desde os primeiros estudos realizados nas décadas de 1960 e 1970. Entretanto, entre os artigos selecionados para a elaboração desta nota técnica, foi encontrado um artigo⁴ em resposta a um *paper*⁵ onde foi descrita a cloroetilamina como produto de degradação da IF. Os autores da resposta não somente mostraram que os resultados obtidos no *paper* foram influenciados pelo método analítico utilizado, mas reafirmaram os primeiros resultados obtidos sobre a estabilidade de fármacos da classe da CYC. Nessa resposta, a estabilidade do pó puro foi determinada entre 3 a 5 anos após a data do vencimento, enquanto que em soluções de pH 7 a estabilidade é de 12 horas a 40°C e em soluções de pH 4 ou pH 10 há uma degradação de aproximadamente 1% após a exposição por 6 horas a 37°C.

Em preparações, comerciais ou não, a ação da luz e a natureza do material do qual é composto o recipiente para o armazenamento também são fatores a ser considerados para quando da estocagem. A estabilidade da CYC sob a ação da luz foi testada e comprovadamente foi dispensada a utilização de recipiente âmbar (6), sendo suficientes as embalagens de polietileno nas quais atualmente são comercializadas as soluções parenterais glicosadas e salinas⁷.

Assim como para a estabilidade da IF, o pH e a temperatura também são os fatores limitantes para a estabilidade da CYC^{1,4,7,8}. O pH ótimo foi confirmado na faixa de 3,4 a 8,6 sob refrigeração de 20°C^{1,4,7,8}, com degradação não superior a 5% por até sete dias do preparo e armazenamento da solução parenteral; quando submetida a 4°C a degradação não é superior a 4%.¹ Para suspensões orais, o pH ótimo também foi confirmado na faixa de 3,4 a 8,6, com degradação não superior a 4% por até 56 dias.⁶

Considerações finais

Os primeiros estudos realizados sobre a estabilidade de soluções parenterais da CYC datam das décadas de 1960 e 1970 e, desde então, têm seus resultados reproduzidos e confirmados.

A estabilidade da CYC ocorre em função do pH do meio e da temperatura. A margem de segurança é obtida na faixa de temperatura de 4°C a 20°C e em pH na faixa de 3,4 a 8,6, por até sete dias após o preparo em soluções parenterais salinas e soro glicosado. O pH das soluções parenterais

de cloreto de sódio e glicosadas está compreendido nessa faixa e as temperaturas estão compreendidas na faixa de operação de um refrigerador comum utilizado em ambiente hospitalar, o que dispensa a aquisição de equipamento para esse fim.

Conclusão

Os resultados encontrados na literatura examinada mostram que as soluções parenterais de CYC podem ser preparadas em solução comercial salina de cloreto de sódio ou glicosada e armazenadas por até sete dias em recipiente de polietileno, se mantidas sob refrigeração na faixa de 4°C a 20°C, que ainda assim mantêm a segurança, a eficácia e a efetividade.

Referências bibliográficas

1. GILARD, V. et al. Chemical and biological evaluation of hydrolysis products of cyclophosphamide. **J Med Chem**, v. 37, n. 23, p. 3986-3993, 1994.
2. FRIEDMAN, O. M.; BIEN, S.; CHAKRABARTI, J. K. Studies on the Hydrolysis of Cyclophosphamide. I. Identification of N-(2-Hydroxyethyl)-N'-(3-hydroxypropyl) ethylenediamine as the Main Product¹. **Journal of the American Chemical Society**, v. 87, n. 21, p. 4978-4979, 1965.
3. SANTOS, V. M. R. et al. Compostos organofosforados pentavalentes: histórico, métodos sintéticos de preparação e aplicações como inseticidas e agentes antitumorais. **Química Nova**, n. 30, p. 159-170, 2007.
4. GILARD, V. et al.. Stability of commercial formulations and aqueous solutions of ifosfamide: a reply. **Drug Metab Dispos**, v. 25, n. 8, p. 927-931, 1997.
5. HIGHLEY, M. S. et al. Formation of chloroethylamine and 1,3-oxazolidine-2-one following ifosfamide administration in humans. **Drug Metab Dispos**, v. 23, n. 3, p. 433-437, 1995.
6. KENNEDY, R. et al. Stability of cyclophosphamide in extemporaneous oral suspensions. **Ann Pharmacother**, v. 44, n. 2, p. 295-301, 2010
7. MENARD, C. et al. Stability of cyclophosphamide and mesna admixtures in polyethylene infusion bags. **Ann Pharmacother**, v. 37, n. 12, p. 1789-1992, 2003.
8. BOSANQUET, A. G. Stability of solutions of antineoplastic agents during preparation and storage for in vitro assays. **Cancer Chemother Pharmacol**, v. 17, n. 1, p. 1-10, 1986.