



SÉRIE
FARMÁCIA CLÍNICA & ATENÇÃO FARMACÊUTICA
Organizador Paulo Caleb Júnior de Lima Santos

VOLUME **4** EDITORES
Luciane Cruz Lopes
Paulo Caleb

CUIDADO FARMACÊUTICO

**aos Pacientes com Câncer, Hepatite,
HIV/AIDS, Dengue e Outras Doenças**



Cuidado Farmacêutico
Pacientes com Câncer,
Hepatite, HIV/Aids,
Dengue e Outras Doenças

Mensagem do Organizador

"Farmacêuticos, em todos os tempos e lugares, trazem mesmo lições de amor às pessoas. Aliás, para o farmacêutico, amar não é apenas o verbo transitivo direto que se aprende a conjugar, nas escolas. Amar é ação. A ação de servir, a qualquer hora de qualquer dia e em qualquer lugar. É cuidar, é promover a saúde, é salvar vidas."

*Carlos Drummond de Andrade
Farmacêutico e um dos maiores poetas da língua portuguesa*

"O projeto Júlia Lima é uma homenagem à nossa filha, vítima de um evento adverso catastrófico, que visa trazer mudanças e cuidados no que concerne à segurança do paciente. Queremos também, com este projeto, chamar atenção de todos os profissionais de saúde quanto à importância de um cuidado mais empático, humano e resiliente. A partir do evento, criamos ações para salvar vidas considerando os fatos ocorridos com a Júlia, e entre essas ações o Farmacêutico é um dos atores principais, com poder em relação aos medicamentos que podem levar a um evento adverso catastrófico."

*Francisco Cruz Lima e Sandra Lima,
representando os pacientes e a paciente Júlia Lima*




SERVIÇO DE ATENDIMENTO
AO LEITOR
Tel.: 08000267753
www.atheneu.com.br



SÉRIE
FARMÁCIA CLÍNICA & ATENÇÃO FARMACÊUTICA
Organizador Paulo Caleb Júnior de Lima Santos

Volume 4

Cuidado Farmacêutico

**Pacientes com Câncer, Hepatite, HIV/Aids,
Dengue e Outras Doenças**

Editores do Volume

Luciane Cruz Lopes

Paulo Caleb Júnior de Lima Santos

 **Atheneu**

EDITORA ATHENEU

São Paulo — Rua Jesuíno Pascoal, 30
Tel.: (11) 2858-8750
Fax: (11) 2858-8766
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

Rio de Janeiro — Rua Bambina, 74
Tel.: (21)3094-1295
Fax: (21)3094-1284
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

CAPA: Equipe Atheneu

PRODUÇÃO EDITORIAL: Fernando Palermo - FP

**CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ**

C973
v. 4

Cuidado farmacêutico [recurso eletrônico] : pacientes com câncer, hepatite, HIV/AIDS, dengue e outras doenças / organizador [e editor do volume] Paulo Caleb Júnior de Lima Santos; editora da edição Luciane Cruz Lopes. - 1. ed. - Rio de Janeiro : Atheneu, 2019.
recurso digital (Farmácia clínica & atenção farmacêutica ; 4)

Formato: ebook
Modo de acesso: world wide web
Inclui bibliografia
ISBN 978-85-388-0943-2 (recurso eletrônico)

1. Farmacologia clínica. 2. Serviços farmacêuticos - Administração. 3. Medicamentos - Administração. 4. Livros eletrônicos. I. Santos, Paulo Caleb Júnior de Lima. II. Lopes, Luciane Cruz. III. Série.

18-54316 CDD: 615.1
 CDU: 615.1

Vanessa Mafra Xavier Salgado - Bibliotecária - CRB-7/6644

10/12/2018 12/12/2018

LIMA SANTOS, P. C. J. (org.); CRUZ LOPES, L.; LIMA SANTOS, P. C. J.

Vol. 4 - Cuidado Farmacêutico: Pacientes com Câncer, Hepatite, HIV/AIDS, Dengue e Outras Doenças (Série Farmácia Clínica & Atenção Farmacêutica)

© EDITORA ATHENEU

São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte, 2019.

Organizador

Paulo Caleb Júnior de Lima Santos

Professor Adjunto na Universidade Federal de São Paulo (Escola Paulista de Medicina – Unifesp), no Departamento de Farmacologia. Orientador de Mestrado e Doutorado pelo Programa de Pós-Graduação (PPG) em Farmacologia da Unifesp e do PPG em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Pós-Doutorado pelo Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP. Doutor pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP. Farmacêutico-Bioquímico pela Universidade Federal de Alfenas (Unifal). Habilitação em Análises Clínicas e Toxicológicas pela Unifal.

Editores

Luciane Cruz Lopes

Coordenadora e professora titular permanente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas na Universidade de Sorocaba (Uniso). Graduação em Farmácia e Bioquímica pela Unesp. Doutorado em Ciências, área de Farmacologia pela Universidade Estadual de Campinas. Pós-Doutoramento em Epidemiologia Clínica, Departamento de Bioestatística e Epidemiologia Clínica, McMaster University, Hamilton, Ontário, Canadá. Pesquisadora Produtividade em Pesquisa, CNPq.

Paulo Caleb Júnior de Lima Santos

Professor Adjunto na Universidade Federal de São Paulo (Escola Paulista de Medicina – Unifesp), no Departamento de Farmacologia. Orientador de Mestrado e Doutorado pelo Programa de Pós-Graduação (PPG) em Farmacologia da Unifesp e do PPG em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Pós-Doutorado pelo Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP. Doutor pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP. Farmacêutico-Bioquímico pela Universidade Federal de Alfenas (Unifal). Habilitação em Análises Clínicas e Toxicológicas pela Unifal.

Colaboradores

Adriana Cruz Lopes

Nutricionista. Especialista em Saúde Pública pela Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp). Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica (Faculdade de Medicina – Campus de Botucatu, Unesp). Coordenadora do Curso de Nutrição do Centro de Ensino Superior de Ilhéus (CESUPI – BA). Coordenadora do Curso de Pós-Graduação em Nutrição Clínica – CESUPI – BA.

Alan Maicon de Oliveira

Farmacêutico formado pela Fundação Educacional de Fernandópolis (FEF). Especialista em Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica pelo Centro Universitário de Rio Preto (Unirp). Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" – Unesp – Câmpus Araraquara. Doutorando em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (FCFRP/USP).

Andressa Wanneska Martins da Silva

Farmacêutica formada pela Universidade de Brasília (UnB). Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da UnB.

Annemeri Livinalli

Graduada em ciências farmacêuticas pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Especialista em oncologia pela SOBRAFO. Mestre em ciências farmacêuticas pela Uniso. Doutoranda em ciências farmacêuticas pela Unicamp.

Aparecida Erica Bighetti Ribas

Graduada em Ciências Farmacêuticas pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas). Mestre em Farmacologia pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Doutora em Clínica Médica pela Unicamp. Professora e Coordenadora do Curso de Farmácia e do Curso de Tecnologia em Estética e Cosmética do Centro Universitário Padre Anchieta (UniAnchieta) – Jundiaí/ SP. Docente de Cursos de Pós-Graduação nas áreas de Farmacologia, Estética, Cosmetologia e Tricologia.

Arielly Souza Mariano Ruano

Farmacêutica formada pelo Centro Universitário de Votuporanga (Unifev). Especialista em Farmacologia Clínica pelo Centro Universitário São Camilo. Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp).

Bruna Cipriano Almeida Barros

Farmacêutica formada pela Universidade de Sorocaba (Uniso). Mestranda em Hematologia no Programa de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

Bruna Mateus de Castilho

Farmacêutica pela Universidade de Araraquara (Uniara). Mestra em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp).

Cristiane de Cássia Bergamaschi

Farmacêutica-Bioquímica formada pela Universidade Federal de Alfenas (Unifal). Docente do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba (Uniso). Doutora em Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica pela Faculdade de Odontologia de Piracicaba (FOP/Unicamp).

Dayde Lane Mendonça da Silva

Farmacêutica formada pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Mestre e Doutora em Farmacologia pela UFRJ. Professora do Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (UnB). Gerente de Ensino e Pesquisa do Hospital Universitário de Brasília (HUB-UnB/Ebserh).

Dominique Toti Oliveira

Graduanda do Curso de Farmácia da Universidade de Sorocaba (Uniso).

Edilma Maria de Albuquerque Vasconcelos

Farmacêutica-Bioquímica formada pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Docente dos Cursos de Graduação da área da Saúde, Universidade de Sorocaba (Uniso). Doutora em Ciências Médicas pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

Eliana Carla Armelin Benites

Médica pela Universidade Estadual de Maringá (UEM). Pediatra pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Hospital das Clínicas (HCFMUSP). Oncologista pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Especialista em Pediatria pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e Associação Médica Brasileira (AMB). Cancerologista pela Sociedade Brasileira de Cancerologia (SBC) e AMB. Mestre em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ).

Elisangela da Costa Lima

Farmacêutica formada pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Especialista em Farmácia Hospitalar pela Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde (SBRAFH). Mestre em Ciências Biológicas pela UFRJ. Doutora em Saúde Pública pela Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca da Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/Fiocruz). Pesquisadora e Docente nos Cursos de Graduação e Pós-Graduação da Faculdade de Farmácia da UFRJ.

Emília Vitória da Silva

Farmacêutica formada pela Universidade Federal de Goiás (UFG). Especialista em Farmácia Hospitalar e Farmácia Clínica pela Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde (SBRAFH). Mestre e Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília (UnB). Docente do Curso de Farmácia da Faculdade de Ceilândia (FCE/UnB).

Éric Diego Barioni

Professor-Assistente II – RE da Universidade de Sorocaba (Uniso). Mestre e Doutor em Toxicologia pelo Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF/USP). Graduado em Biomedicina pelo Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (CEUNSP).

Fernando Araújo Rodrigues de Oliveira

Farmacêutico formado pela Universidade Federal de Goiás (UFG). Especialista em Farmacologia Básica pela UFG, Farmacologia Clínica pela Universidade de Brasília (UnB). Mestre em Pesquisa Clínica pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HCPA/UFRGS). Farmacêutico da UnB e da Secretaria de Saúde do Distrito Federal (SES-DF).

Fernando Batain

Farmacêutico formado pela Universidade Metodista de Piracicaba (Unimep). Especialista em Farmacologia Clínica pela Universidade São Francisco (USF). Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade de Sorocaba (Uniso). Doutorando em Ciências Farmacêuticas pela Uniso.

Fernando de Sá Del Fiol

Graduação em Farmácia pela Universidade Metodista de Piracicaba (Unimep). Mestrado e Doutorado em Farmacologia pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Aperfeiçoamento em Doenças Infecciosas na Medical School da Harvard University – Boston, EUA.

Flavia Campos Barcelos

Farmacêutica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Especialista em Farmácia Hospitalar nos Moldes de Residência pela Universidade Federal Fluminense (UFF). Docente do Programa de Residência Multiprofissional em Oncologia, Instituto Nacional de Câncer (INCA). Mestre em Ciência e Tecnologia Farmacêutica pela UFRJ.

Heliane Vieira da Nóbrega

Farmacêutica do Hospital Universitário de Brasília (HUB-UnB/Ebserh). Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília (UnB).

Igór Araújo Cruz

Farmacêutico formado pela Universidade Paulista (Unip). Especialista em Farmacologia Clínica pela Universidade de Brasília (UnB). Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da (UnB-FS).

Izabela Fulone

Farmacêutica formada pela Universidade Metodista de Piracicaba (Unimep). Especialista em Farmacologia Clínica pela Unimep. Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade de Sorocaba (Uniso). Doutoranda em Ciências Farmacêuticas pela Uniso.

Karolina Hamú Fagundes

Farmacêutica formada pelo Curso de Farmácia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (UnB).

Kátia Kodaira

Farmacêutica pela Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Unesp). Mestre e doutoranda em Ciências Farmacêuticas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba (Uniso).

Lauren Giustti Mazzei

Fisioterapeuta formada pela Universidade de Ribeirão Preto (Unaerp). Mestra em Ciências Farmacêuticas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba (Uniso). Docente do Curso de Graduação em Fisioterapia da Uniso e do Curso de Pós-Graduação em Acupuntura, Centro de Estudos de Terapias Naturais (CETN). Especialista em Reabilitação Neurofuncional e Acupuntura.

Lívia Luize Marengo

Farmacêutica formada pela Universidade de Sorocaba (Uniso). Mestra em Ciências Farmacêuticas no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas pela Uniso.

Marcia Aparecida Antônio

Doutora em Clínica Médica (Departamento de Clínica Médica) e Mestre em Farmacologia (Departamento de Farmacologia), ambos pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM/Unicamp). Bacharel em Farmácia pela Universidade Metodista de Piracicaba (Unimep). Ex-Pesquisadora na Divisão de Farmacologia e Toxicologia do Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas (CPQBA) da Unicamp. Professora Adjunta Doutora das Disciplinas de Farmacologia e Toxicologia da Universidade São Francisco (USF), onde foi Supervisora de Projetos de Extensão Comunitária na área de Atenção Farmacêutica, Coordenadora do Curso de Farmácia nos Campus Bragança Paulista e Campinas, Coordenadora do Núcleo de Pós-Graduação lato sensu e Diretora do Campus Bragança Paulista. Pesquisadora Principal da Unidade Integrada de Farmacologia e Gastroenterologia (UNIFAG).

Marcus Tolentino Silva

Farmacêutico pelo Centro de Ensino Superior Unificado de Brasília (UniCEUB). Especialista em Epidemiologia pela Universidade Católica de Brasília (UCB). Mestre em Efetividade em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Doutor em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília (UnB).

Maria Carolina de Oliveira e Silva

Farmacêutica formada pela Universidade de Sorocaba (Uniso). Mestre em Ciências Farmacêuticas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Uniso.

Maria Inês de Toledo

Farmacêutica formada pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp) – Campus de Araraquara. Mestre em Farmacologia e Doutora em Fármacos e Medicamentos pela Universidade de São Paulo (USP). Professora do Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (UnB). Orientadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da UnB.

Mariana Del Grossi

Fisioterapeuta formada pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas). Mestre em Ciências Farmacêuticas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade de Sorocaba (Uniso).

Micheline Marie Milward de Azevedo Meiners

Farmacêutica Industrial pela Universidade Federal do Paraná (UFPR). Mestre em Farmacologia, com área de concentração em Farmacoepidemiologia, pela Universidade Estadual de Campinas (PUC-Camp). Doutora em Saúde Coletiva pela Universidade de Brasília (UnB). Professora Adjunta do Curso de Farmácia da Faculdade de Ceilândia (FCE). Chefe da Divisão de Gestão do Cuidado do Hospital Universitário de Brasília (HUB-UnB/Ebserh).

Miriam Sanches do Nascimento Silveira

Enfermeira formada pela Pontifícia Universidade Católica (PUC-SP). Docente do Curso de Graduação em Enfermagem da Universidade de Sorocaba (Uniso). Mestre em Ciências Farmacêuticas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Uniso.

Pamela Alejandra Saavedra

Farmacêutica formada pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Camp). Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília (UnB). Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da Faculdade de Ceilândia, UnB. Farmacêutica do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos – Conselho Federal de Farmácia (Cebrim/CFF).

Ringo Star Fernandes Guimarães

Farmacêutico formado pela Universidade de Brasília (UnB). Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da UnB.

Sheilla Siedler Tavares

Enfermeira formada pela Pontifícia Universidade Católica de Sorocaba (PUC-Sorocaba). Especialista em Reabilitação Física pela Universidade de São Paulo (USP), em UTI Pediátrica pelo Centro Universitário São Camilo e em Doação, Captação e Transplante de Órgãos pelo Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade de Sorocaba (Uniso). Doutoranda em Enfermagem Pediátrica na Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

Silvio Barberato Filho

Farmacêutico pela Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Unesp). Mestre e Doutor em Fármaco e Medicamentos pela Universidade de São Paulo (USP).

Sueli Miyuki Yamauti

Farmacêutica formada pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista "Júlio Mesquita Filho" (Unesp), Campus Araraquara. Farmacêutica do Hospital São Paulo/Hospital Universitário da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Especialista em Administração Hospitalar e Sistemas de Saúde pela Fundação Getúlio Vargas (FGV). Mestre e Doutoranda em Ciências Farmacêuticas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba (Uniso).

Tânia Regina Ferreira

Farmacêutica formada pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas). Docente do Curso de Graduação em Farmácia da Universidade de Sorocaba (Uniso). Mestre e Doutoranda em Ciências Farmacêuticas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Uniso. Especialista em Homeopatia, Administração de Marketing e Atenção Farmacêutica.

Dedicatórias

À minha querida esposa, Silmara, e ao nosso filho, Lucas.

Paulo Caleb Júnior de Lima Santos
(Organizador)

*À melhor produção da minha vida:
Matheus e Isabella, meus filhos.*

*E àqueles que me colocaram no mundo:
Ondina (mamãe querida) e Francisco (papai).*

Luciane Cruz Lopes
(Editora)

Agradecimentos

Primeiramente, agradecemos aos autores que contribuíram com suas expertises e despenderam seus preciosos tempos para a composição deste volume.

Às instituições Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp), Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do Instituto do Coração e Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP e Universidade Federal de Alfenas (Unifal), pela contribuição em nossas formações e pelas parcerias no desenvolvimento científico.

À Editora Atheneu e aos seus colaboradores, pela oportunidade e pelo auxílio.

Aos nossos familiares, pelo amor e apoio.

Luciane Cruz Lopes
(Editora)

Paulo Caleb Júnior de Lima Santos
(Organizador e Editor)

Apresentação da Série

A Série Farmácia Clínica & Atenção Farmacêutica foi desenvolvida para auxiliar na atuação de excelência dos profissionais farmacêuticos e dos graduandos em Farmácia. O corpo autoral foi composto por docentes e pesquisadores das melhores instituições do país e experientes nas diversas facetas do Cuidado Farmacêutico.

A Série está constituída por seis volumes, totalizando 182 Colaboradores e 85 Capítulos. O conteúdo é riquíssimo, abordando o contexto atual do cuidado farmacêutico, as atribuições clínicas do farmacêutico, MIP, dispensação e prescrição farmacêutica, exames laboratoriais, acompanhamento farmacoterapêutico, cuidado farmacêutico para as principais doenças, tais como diabetes mellitus, hipertensão arterial, dislipidemias, cânceres, asma, distúrbios da tireoide, anemias, depressão, ansiedade, distúrbios do sono, transtorno psicóticos e bipolar do humor, Alzheimer, Parkinson, doença renal crônica, hepatites, Aids, dor, inflamação e infecção, alterações gastrointestinais e dengue.

Além disso, os volumes trazem informações úteis e práticas ao dia a dia do farmacêutico: a fisiopatologia das doenças, os aspectos de efetividade farmacológica e de segurança ao paciente, casos clínicos, cuidado aos grupos especiais: idosos, gestantes e crianças, interações medicamentosas, uso racional de medicamentos e a importância do exercício físico e da nutrição clínica como tratamento não farmacológico.

O objetivo é disponibilizar material científico, completo, didático e de fácil entendimento aos farmacêuticos e graduandos para que, com conhecimento, exerçam o Cuidado Farmacêutico aos pacientes.

Paulo Caleb Júnior de Lima Santos
(Organizador)

Apresentação do Volume

O Volume 4 da Série Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica está constituído por 11 Capítulos, 2 Editores do Volume e 40 Colaboradores. Este volume aborda conteúdo indispensável para o trabalho consistente do profissional farmacêutico. O volume apresenta temas como atenção farmacêutica aos pacientes com câncer, úlceras, esofagite de refluxo, HIV/Aids, hepatites, dengue, zika, ou aos pacientes em uso de analgésicos, antipiréticos, medicamentos para tratamento de enxaqueca, anti-inflamatórios, medicamentos utilizados no tratamento da artrite reumatoide, osteoartrite e gota, imunossupressores, antibióticos, entre outros temas importantes.

Luciane Cruz Lopes

Paulo Caleb Júnior de Lima Santos
(Editores)

Sumário

1 Cuidado Farmacêutico aos Pacientes em Uso de Analgésicos, Antipiréticos e Medicamentos para o Tratamento da Enxaqueca, 1

Luciane Cruz Lopes

Cristiane de Cássia Bergamaschi

Bruna Mateus de Castilho

Edilma Maria de Albuquerque Vasconcelos

Miriam Sanches do Nascimento Silveira

Tânia Regina Ferreira

Sueli Miyuki Yamauti

Bruna Cipriano Almeida Barros

Lauren Giusti Mazzei

2 Cuidado Farmacêutico aos Pacientes em Uso de Anti-Inflamatórios e Medicamentos Utilizados no Tratamento da Artrite Reumatoide, Osteoartrite e Gota, 33

Cristiane de Cássia Bergamaschi

Luciane Cruz Lopes

Tânia Regina Ferreira

Bruna Cipriano Almeida Barros

Mariana Del Grossi

Maria Carolina de Oliveira e Silva

Dominique Toti Oliveira

Edilma Maria de Albuquerque Vasconcelos

Miriam Sanches do Nascimento Silveira

Fernando Batain

3 Cuidado Farmacêutico aos Pacientes em Uso de Imunossupressores, 69

Luciane Cruz Lopes

Alan Maicon de Oliveira

Éric Diego Barioni

Izabela Fulone

4 Cuidado Farmacêutico dos Pacientes sob Tratamento do Câncer, 93

Annemeri Livinalli

Eliana Carla Armelin Benites

Elisangela da Costa Lima

Flavia Campos Barcelos

Sheilla Siedler Tavares

Luciane Cruz Lopes

5 Cuidado Farmacêutico aos Pacientes com Úlceras e Esofagite de Refluxo, 147

Luciane Cruz Lopes

Marcia Aparecida Antônio

Aparecida Erica Bighetti Ribas

Izabela Fulone

Alan Maicon de Oliveira

6 Cuidado Farmacêutico aos Pacientes com HIV/AIDS, 171

Maria Inês de Toledo

Andressa Wanneska Martins da Silva

Dayde Lane Mendonça da Silva

Emília Vitória da Silva

Fernando Araújo Rodrigues de Oliveira

Heliane Vieira da Nóbrega

Igór Araújo Cruz

Karolina Hamú Fagundes

Micheline Marie Milward de Azevedo Meiners

Ringo Star Fernandes Guimarães

Pamela Alejandra Saavedra

7 Cuidado Farmacêutico aos Pacientes com Hepatites, 191

Kátia Kodaira

Fernando Batain

Silvio Barberato Filho

Marcus Tolentino Silva

8 Cuidado Farmacêutico aos Pacientes em Uso de Antibióticos, 217

Fernando de Sá Del Fiol

Silvio Barberato Filho

Lívia Luíze Marengo

9 Cuidado Farmacêutico aos Pacientes com Dengue e Zika, 241

*Luciane Cruz Lopes
Cristiane de Cássia Bergamaschi
Bruna Mateus de Castilho
Alan Maicon de Oliveira
Arielly Souza Mariano Ruano*

10 Terapia Nutricional Adjuvante à Terapia
Medicamentosa de Úlcera Péptica, Refluxo
Gastroesofágico, Hérnia de Hiato, Diarreias
Agudas e Crônicas e Doenças Inflamatórias Intestinais, 261

Adriana Cruz Lopes

11 Terapia Nutricional para Pacientes com HIV/Aids, 289

Adriana Cruz Lopes

Índice Remissivo, 301



Cuidado Farmacêutico aos Pacientes em Uso de Analgésicos, Antipiréticos e Medicamentos para o Tratamento da Enxaqueca

Luciane Cruz Lopes

Cristiane de Cássia Bergamaschi

Bruna Mateus de Castilho

Edilma Maria de Albuquerque Vasconcelos

Miriam Sanches do Nascimento Silveira

Tânia Regina Ferreira

Sueli Miyuki Yamauti

Bruna Cipriano Almeida Barros

Lauren Giusti Mazzei

Fisiopatologia e princípios gerais de tratamento da dor, febre e enxaqueca

■ Fisiopatologia da dor

A dor é uma sensação somestésica importante que possibilita identificar situações potencialmente lesivas e conseqüentemente tem importância clínica, pois indica a probabilidade de ocorrência de lesão tecidual. Com base na percepção neuronal, a dor pode ser classificada em dois tipos, a rápida e a lenta¹.

A dor rápida é facilmente localizável, sendo transmitida por fibras A delta (AΔ), axônios fracamente mielinizados. A dor lenta é percebida como sendo sensação dolorosa surda, mal localizada, transmitida por fibra C, axônio amielínico. As fibras AΔ e C estabelecem sinapses com os neurônios de segunda ordem no corno dorsal da medula espinal. Os neurônios de segunda ordem ascendem ao tálamo pelo trato espinotalâmico, via envolvida na percepção e discriminação da dor. A comunicação entre esses neurônios de primeira e segunda ordem envolve diferentes neurotransmissores, tais como a substância P, o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina e o glutamato¹.

Do ponto de vista temporal, a dor é classificada como aguda ou crônica; e sob a óptica da fisiopatologia é associada à nocicepção, à neuropatia e à influência do sistema nervoso simpático².

A dor aguda é o resultado da estimulação nociceptiva e surge quando ocorre a detecção de lesão tecidual por transdutores especializados ligados a fibras dos nervos periféricos dos tipos A Δ e C, que podem ser alterados por estímulo nocivo, seja uma lesão ou uma doença em tecido somático ou tecido nervoso, periférico ou central².

A dor crônica ou neuropática refere-se àquela que se mantém além do tempo normal de cura, surge como efeito de uma lesão ou de uma disfunção do sistema nervoso central (SNC) ou do sistema nervoso simpático². A duração do tempo que é considerada além do normal difere, mas pode ser considerada no mínimo de 6 semanas ou mais do que o tempo previsto para a cura³.

■ Princípios gerais do tratamento da dor

Neste capítulo, não abordaremos o tratamento da dor de origem oncológica. O tratamento da dor deve seguir as diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS), que criou a “escada analgésica”, formada por três degraus e que estabelece a terapia medicamentosa de acordo com a intensidade da dor. A escada analgésica foi, pela primeira vez, publicada em 1986 pela OMS, para descrever um protocolo de controle ou tratamento da dor do câncer, não devendo ser confundida com as escalas de dor utilizadas para determinar o grau e evolução da dor⁴.

A escada analgésica possui três degraus, descritos a seguir:

- dor leve (escore 1-3): tem a terapêutica estabelecida no primeiro degrau, recomenda o uso de analgésicos simples e anti-inflamatórios não opioides (como o paracetamol e o ácido acetilsalicílico);
- dor moderada (escore 4-6): diz respeito ao segundo degrau e o tratamento consiste no uso de opioide fraco, como codeína juntamente com um não opioide, se necessário;
- dor forte (escore 7-10): corresponde ao terceiro degrau e indica o uso de opioides fortes (morfina), associados ou não aos analgésicos simples ou anti-inflamatórios.

Os adjuvantes podem ser usados nos três degraus da escada⁴. Os analgésicos não opioides são igualmente eficazes no tratamento de dores agudas e crônicas, com grau de intensidade de leve a moderado. Os analgésicos não opioides apresentam efeito teto, ou seja, a partir de determinada concentração não há o aumento da eficácia, e sim a probabilidade dos efeitos indesejáveis. Por isso, sua escolha deve ser baseada nos critérios de segurança, conveniência e facilidade do acesso^{5,6}. Dentre os fármacos desse grupo com evidência de benefício, incluem-se: paracetamol, ibuprofeno, dipirona e ácido acetilsalicílico.

Vale salientar que as recomendações para o tratamento da dor crônica consideram que a farmacoterapia é um componente importante, mas não deve ser o único para o plano de manejo. Além dessa possibilidade, as terapias físicas também desempenham um papel importante e complementar⁷. As terapias não farmacológicas recomendadas incluem terapia cognitivo-comportamental, programas educativos, exercícios de fortalecimento muscular, práticas como yoga e tai chi chuan, massagem terapêutica e acupuntura^{8,9}.

Há hipóteses de que a acupuntura induz alterações na percepção e memória da dor e pode induzir alterações no sistema nervoso simpático¹⁰.

■ Fisiopatologia da febre

A febre é a manifestação de uma série de agravos à saúde, sendo clinicamente caracterizada por aumento da temperatura corporal, vasoconstrição periférica, aumento das frequências cardíaca e respiratória, falta de apetite, dores musculares difusas, sonolência e mal-estar geral¹¹.

A elevação da temperatura corpórea é controlada pelo SNC em resposta a estímulos por pirógenos exógenos ou endógenos, que desencadeiam a liberação de prostaglandinas, mais notadamente prostaglandina E2 (PGE2)^{12,13}, que por sua vez ativa a adenilato ciclase, aumentando assim a concentração de monofosfato cíclico de adenosina, e desta forma elevando o ponto de equilíbrio do centro termorregulador hipotalâmico e estimulando a produção de calor¹⁴.

A falta de informação adequada sobre a febre em situações de baixos recursos, associada à sua autoavaliação pouco confiável e às más práticas de diagnóstico e cuidados¹⁵.

Toda temperatura aferida deve ser registrada em um local de mensuração. Inúmeros dispositivos e locais de medição da temperatura possibilitam uma melhor abordagem para a condição clínica do paciente. Os termômetros orais, retais, timpânicos e temporais são as ferramentas mais frequentemente utilizadas para medição de temperatura corporal. Não se deve utilizar rotineiramente as vias oral e retal para medir a temperatura corporal de crianças de 0 a 5 anos. Em lactentes menores de 4 semanas, deve-se medir a temperatura corporal com termômetro eletrônico na axila. Em crianças acima de 4 semanas até 5 anos deve-se medir a temperatura corporal pelos seguintes métodos: termômetro eletrônico, termômetro químico de ponto na axila ou termômetro timpânico infravermelho. Os termômetros de pontos químicos utilizados na testa não são confiáveis¹⁶.

Faixas de temperaturas normais ou subfebris podem variar entre 36,0°C e 37,9°C. Entretanto, a temperatura normal do corpo oscila substancialmente devido aos fatores como hora do dia, nível de esforço físico e temperatura ambiente^{17,18}.

No hipotálamo encontra-se o centro termorregulador do corpo, que contém centros de perda e de promoção de calor. A temperatura corporal é determinada pelo equilíbrio entre a produção e a perda de calor, sendo aproximadamente de 37°C¹.

A febre por ser autolimitada, raramente traz graves consequências e está relacionada à ativação de reações fisiológicas e imunológicas consideradas benéficas^{19,20}. Muitas crianças toleram facilmente temperaturas elevadas como 39°C.

As infecções correspondem a cerca de 20-40% dos casos de febre²¹. Doenças inflamatórias e não infecciosas são responsáveis por aproximadamente 10-30% dos casos. Malignidades acontecem em 20-30% dos casos, e este tipo de febre causada por tumores pode persistir por meses ou anos²². É importante que os profissionais de saúde que realizam a aferição da temperatura da criança procurem sinais e sintomas de doenças graves e doenças específicas, a exemplo de doenças meningocócicas, encefalopatia por herpes simples, pneumonia, infecção do trato urinário e artrite séptica¹⁶.

■ Princípios gerais do tratamento da febre

O conforto do paciente é a finalidade do controle da febre e pode ser obtido com medidas não medicamentosas como hidratação abundante, ambientes mais

arejados, uso de roupas leves, banhos ou esponjas mornas, e/ou com medidas medicamentosas utilizando antipiréticos^{23,24}.

Os sinais de alerta de gravidade incluem: idade inferior a 3 meses, sobretudo em recém-nascidos, temperatura acima de 39,4°C, especialmente se acompanhada de calafrios, mal-estar geral, letargia e/ou irritabilidade excessiva, pele pálida, respiração ofegante e duração da febre maior que 72 horas. Nessas circunstâncias, o paciente deve ser levado imediatamente para avaliação médica²⁴.

Todos os antipiréticos (paracetamol, dipirona, ácido acetilsalicílico e ibuprofeno) são igualmente eficazes no controle da febre. Esses, fármacos têm como mecanismo de ação a inibição da síntese da PGE₂¹⁴, promovendo o retorno ao estado basal do centro termorregulador⁵. Com relação às terapias complementares e alternativas, não se encontram recomendações das mesmas para o manejo da febre em adultos ou crianças.

O uso de antipiréticos é recomendado apenas quando a temperatura axilar for superior ou igual a 38,5°C. O seu uso é justificado quando a criança está inquieta, com perda de humor ou apetite, ou para acalmar a ansiedade da família¹⁹.

O *National Institute for Health and Care Excellence* fornece algumas considerações sobre a terapia medicamentosa na diminuição da febre em crianças menores que 5 anos²⁴:

1. paracetamol e ibuprofeno são os fármacos de escolha;
2. utilizar o antipirético somente nas crianças que aparentam desconforto; salvo aquelas com sintomas excessivos de dor, delírio ou letargia, estas deverão ser encaminhadas ao médico;
3. não usar antipiréticos com o objetivo único de reduzir a temperatura corporal e nem para prevenir convulsões por febre, pois eles não são eficazes na prevenção;
4. considere utilizar outro agente antipirético se o desconforto não desaparecer;
5. alternar os medicamentos se o desconforto persistir antes do horário da próxima dose do antipirético.

■ Fisiopatologia da enxaqueca

A enxaqueca é um distúrbio neurovascular comum e incapacitante, resultante da inflamação dos neurônios sensoriais trigeminais, ou seja, as fibras nervosas sensitivas que inervam os vasos sanguíneos das meninges. A inflamação neurogênica envolve a liberação, pelas terminações nervosas, de peptídeos vasoativos responsáveis pela cefaleia que é característica da doença²⁵.

Tais peptídeos ativam o nervo trigêmeo perivascular, levando à dilatação das artérias da meninge, ao extravasamento de proteínas do plasma para o tecido adjacente e ativação das plaquetas^{26,27}. Como consequência, há a sensibilização das fibras nervosas e as pulsações normais dos vasos sanguíneos meníngeos passam a ser interpretadas como dolorosas²⁸.

Embora a doença tenha sido considerada primariamente como sendo vascular, a importância da sensibilização das vias de dor e a possibilidade de que os episódios tenham origem no SNC têm adquirido crescente atenção nas últimas décadas.

Caracteriza-se como uma dor de cabeça recorrente, resultando em ataques que duram de 4 a 72 horas. Tipicamente, a dor é unilateral, pulsátil, de moderada ou severa intensidade, podendo se agravar pela atividade física de rotina e associada a náusea ou fotofobia e fonofobia.^{28a}

A enxaqueca pode apresentar-se com ou sem aura, isto é, na presença ou ausência de sintomas visuais ou sensitivos. A aura é decorrente de uma onda de excitação neuronal que se dissemina no córtex. Isto é seguido por um período prolongado, tanto na redução na atividade quanto pela recuperação neuronal. A depressão cortical provoca a liberação de aminoácidos excitatórios e outros mediadores de excitação, resultando na ativação de nociceptores na dura-máter e vasos sanguíneos adjacentes, o que resulta, por sua vez, na ativação dos núcleos sensitivos do trigêmeo²⁹.

Na enxaqueca sem aura, podem estar envolvidas ondas gliais ou outros fenômenos corticais, bem como as moléculas mensageiras (óxido nítrico, 5-hidroxitriptamina e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina)²⁹.

De acordo com a Classificação Internacional da Cefaleia, 3ª edição (*International Classification of Headache Disorders – ICHD, 2013*), a enxaqueca é dividida em dois grandes subtipos²⁹:

1. enxaqueca sem aura: caracterizada por dor de cabeça com características específicas e sintomas associados;
2. enxaqueca com aura: manifesta-se por sintomas neurológicos focais reversíveis, tais como: visual, sensorial, retinal, do tronco cerebral, motores, da fala ou linguagem transitórios que geralmente precedem ou acompanham a dor de cabeça, que geralmente apresentam desenvolvimento gradual por 5-20 minutos e duram menos de 60 minutos. A dor segue as características da enxaqueca sem aura que ainda pode se subdividir em outras formas.

Em crianças, os critérios de enxaqueca são mais abrangentes em relação à duração e à localização da dor, devido à subjetividade do diagnóstico sobre o quadro clínico. A enxaqueca é raramente diagnosticada em crianças menores de 2 anos e estatisticamente acomete uma em cada nove crianças entre 5 e 15 anos de idade. A remissão espontânea, após a puberdade, ocorre em até 50% dos casos. Quando a enxaqueca é incapacitante, pode levar a perda de até 1 semana e meia de escola por ano, e na vigência destes episódios a profilaxia deve ser considerada^{30,31}.

■ Princípios gerais do tratamento da enxaqueca

O manejo da enxaqueca inclui abordagens que tentam identificar e evitar fatores desencadeantes (estresse, privação do sono e tensão musculoesquelética) e psicológicos que estejam contribuindo para esses sintomas.

O tratamento da enxaqueca pode ser agudo (tratamento na vigência da crise) ou prolongado (nos períodos entre crises, como profilático). Em pacientes com crises frequentes e graves são utilizadas ambas as abordagens.

Infelizmente, nem todos os tratamentos usuais funcionam na enxaqueca aguda, portanto, a fim de impedir e minimizar a repetição dos episódios, medidas não medicamentosas e medicamentosas são utilizadas³². Algumas medidas não medicamentosas podem ser suficientes para abolir a dor durante as crises, como o repouso num quarto escuro e silencioso ou procedimentos como a estimulação do nervo occipital.

Novas evidências³³ demonstraram que o uso da acupuntura para o tratamento sintomático da enxaqueca reduz a frequência das crises, apresentando um efeito superior ao placebo e igualmente eficaz a medicamentos profiláticos⁸.

Para prevenção da enxaqueca exercícios físicos; yoga, terapia cognitivo-comportamental, acupuntura e massagens terapêuticas podem oferecer alívio parcial à dor para algumas pessoas. Não há evidência confiável do impacto da alimentação no gatilho da enxaqueca⁸. Com base em resultados de neuroimagem e evidências experimentais anteriores, foi proposto um modelo denominado eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, sugerindo que o SNC tem papel importante na modulação da dor sob efeito da acupuntura, através de respostas do sistema nervoso autônomo, neuroimune e cascata hormonal³⁴.

O início precoce do tratamento medicamentoso na vigência de suspeita de enxaqueca é mais eficaz enquanto a dor estiver na fase leve a moderada. Na prática, o tratamento da enxaqueca é frequentemente iniciado pelos próprios pacientes sem nenhuma consulta médica. Diretrizes para automedicação em ataques de enxaqueca recomendam uma combinação com dose fixa de paracetamol, ácido acetilsalicílico e cafeína ou monoterapia com ibuprofeno, sumatriptana ou paracetamol como terapia de primeira linha³⁵.

Na atenção primária, para o tratamento sintomático da fase leve e moderada da enxaqueca estão indicados (como primeira linha de tratamento) os analgésicos simples ou analgésicos em combinação. Como monoterapia recomendam-se os analgésicos não opioides (ácido acetilsalicílico, dipirona e paracetamol isolados ou não) ou anti-inflamatório não esteroide – AINE (ibuprofeno e naproxeno)^{30,36}. O uso da terapia combinada de paracetamol/ácido acetilsalicílico/cafeína pode ser mais eficaz do que ibuprofeno sozinho³⁶. Na presença de náuseas e vômitos, é recomendado o uso de antiemético, como metoclopramida^{30,37}.

A terapêutica indicada para a crise aguda e a crise recorrente tem objetivos diferentes. A primeira é baseada na intensidade da dor e na resposta prévia ao tratamento, enquanto a enxaqueca recorrente (crises em 15 ou mais dias do mês, por mais de 3 meses) baseia-se na ausência do abuso de medicamentos³².

De acordo com a Sociedade Canadense de Dor de Cabeça (*Canadian Headache Society*)^{37a}, para ataques de dor leves a moderadas, recomenda-se o uso de analgésicos simples (paracetamol ou AINE). Para os ataques moderados a graves, é indicada a prescrição dos triptanos, mas uma desvantagem é que, se os analgésicos simples não forem adequadamente considerados e testados, os triptanos podem ser usados em longo prazo quando os analgésicos simples podem ser eficazes. Para

ataques graves de dor que geralmente necessita de repouso, é proposto o uso dos triptanos (com um antiemético, se necessário). Para ataques leves a moderados, cujo teste com não triptanos não foi adequadamente realizado, deve-se discutir com o paciente outras formas de tratamento, seguindo os seguintes passos:

- 1) O medicamento de primeira escolha deve ser um analgésico simples (como ácido acetilsalicílico 1.000 mg, ibuprofeno 400 mg, diclofenaco potássio 50 mg, naproxeno sódico 550 mg ou paracetamol 1.000 mg) para vários ataques, porém se os ataques geralmente são graves, mas não exigem repouso, um triptano pode ser prescrito. Pode-se usar um triptano como medicação de resgate, quando os analgésicos simples forem adequados;
- 2) Se os analgésicos simples não forem adequados, os triptanos passam a ser a primeira escolha. Se a resposta ao primeiro triptano não for excelente (o paciente ficar sem dor em torno de duas horas do uso da medicação e retornar as suas atividades habituais) outro tipo de triptano deve ser tentado. Um tipo específico de triptano deve ser usado para aproximadamente 3 diferentes ataques de dor, antes de determinar se é eficaz ou não. Para dor associada a náusea, deve-se considerar a prescrição de uma formulação intranasal (ex: zolmitriptano 5 mg). Quando a náusea for exacerbada pela ingestão de líquidos, melhor usar comprimidos de dissolução oral. Para ataques de dor com gravidades variadas, prescrever medicamentos de duas classes diferentes (como AINEs e triptanos);
- 3) Quando um triptano não for suficiente usar concomitantemente um AINE (como o naproxeno sódico 550 mg);
- 4) Se o uso concomitante de um triptano e um AINE não for sempre eficaz, usar como medicamentos de resgate: AINEs adicionais (formulação oral, formulação retal ou formulação injetável com metoclopramida oral), proclorperazina (formulação oral ou retal), corticosteróides, paracetamol com tramadol ou codeína (não usar rotineiramente e monitorar cuidadosamente a frequência de uso);
- 5) Se a combinação de triptano com analgésicos não esteroidais não funcionar, usar dihidroergotamina (spray nasal ou autoinjeção), com metoclopramida oral se necessário;
- 6) Se nenhuma terapêutica descrita acima for adequada, considerar o uso dos analgésicos opiáceos (como paracetamol com codeína ou tramadol). Os analgésicos opióides também podem ser considerados para pacientes com contraindicações a medicamentos vasoconstritores e que não respondem a analgésicos simples. Deve-se lembrar que analgésicos opióides não devem ser usados rotineiramente, mas, quando usados, estes devem ser monitorados.

Vale salientar que o tratamento de manutenção tem como objetivo o espaçamento dos episódios dolorosos, a redução da gravidade e da duração das crises³⁷.

A profilaxia da enxaqueca tanto em crianças como em adultos é justificada quando a sua intensidade afeta a vida do paciente^{30,39}. A duração da terapia medicamen-

tosa é desconhecida, pois depende da eficácia dos medicamentos em minimizar as crises e espaçá-las para um período de 2 a 3 meses entre elas^{30,31}. Infelizmente, apenas alguns fármacos possuem evidências consistentes na profilaxia da enxaqueca, mas intervenções precedendo a cefaleia podem aumentar a eficácia do tratamento e evitar o escalonamento para formas mais graves³⁹. Portanto, é essencial encontrar um fármaco adequado e bem tolerável para os pacientes individualmente.

Propranolol ou metoprolol, amitriptilina, topiramato ou valproato de sódio e verapamil são medicamentos adjuntos utilizados na prevenção da enxaqueca^{30,31,37}. Lembrando que a terapia medicamentosa para a enxaqueca, em crianças, somente deve ser iniciada após avaliação de um neurologista pediátrico ou sob a supervisão do mesmo³⁰.

Grupos farmacológicos

■ Analgésicos não opioides

Esses fármacos modificam mecanismos periféricos e centrais envolvidos no desenvolvimento de dor por meio da inibição das enzimas, as ciclo-oxigenases (COX-1 e COX-2), envolvidas na síntese de prostanoídes (prostaglandinas D e E, e prostaciclina) e subsequente à inibição destes⁵.

Dependendo do tipo de estímulos nocivos e do tecido envolvido, os mediadores liberados podem ser diferentes, entretanto, os prostanoídes estão sempre envolvidos na gênese de dor inflamatória e são responsáveis pela hipersensibilização dos nociceptores (alodinia e hiperalgesia)³⁹.

A COX-1 é expressa de forma constitutiva na maioria dos tecidos. A COX-2 é pouco expressa em tecidos normais (apenas no SNC, ossos e certas áreas do tecido renal), mas passa a ser expressa em maior quantidade mediante a presença de estado inflamatório, por meio de ações das citocinas e outros mediadores químicos presentes nas lesões, por isso é denominada indutiva⁵.

O fato de estas enzimas também se encontrarem na medula espinal faz com que a suas ações tenham sido implicadas na sensibilização central, com mudança de limiar de excitabilidade de neurônios do corno dorsal da medula espinal. Por isso, a aplicação de estímulo semelhante ao inicial desencadeia resposta amplificada e de duração mais longa. Portanto, o uso de fármacos que inibem as COX-1 e COX-2 evita a sensibilização e, desta forma, induz a analgesia^{11,42}.

Além das isoformas COX-1 e COX-2, recentemente foi identificada uma terceira variante: a COX-3. Essa isoforma é derivada do mesmo gene da COX-1 e tem atividade de ciclo-oxigenase dependente de glicosilação, sendo expressa no córtex cerebral e coração. Entretanto, são necessários estudos adicionais para esclarecer o papel da COX-3 em condições fisiológicas e patológicas¹⁷.

Sugere-se que alguns analgésicos não opioides tenham mecanismos de ação diferentes, seja inibindo centralmente a COX-2 induzida e a COX-3 (variante de COX-1) e ativando outras vias e receptores envolvidos na produção de dor; ou inibindo fracamente COX-1 e COX-2 em tecidos periféricos, atuando provavelmente em COX cerebrais e inibindo COX-3 no corno dorsal da medula espinal^{40,41}.

Porque não há uma hierarquia temporal na liberação de mediadores inflamatórios, existem vários alvos para a ação de analgésicos periféricos que, por sua vez, podem atuar antes ou após a inibição da síntese dos prostanoídes. A dipirona age diretamente sobre a hipersensibilização inflamatória em curso, restaurando o nociceptor, estimulando via arginina a liberação de óxido nítrico e abertura dos canais de K^+ via cGMP (guanosina 3',5'-monofosfato cíclico)³⁹.

O efeito analgésico dos não opioides não pode ser atribuído apenas à inibição da síntese de prostanoídes periféricos. O paracetamol, que não inibe a COX em tecido inflamado nas concentrações terapêuticas, por exemplo, apresenta efeito analgésico comparável ao dos outros derivados. Além disso, a potência analgésica não varia proporcionalmente com a potência anti-inflamatória⁴².

Esses fármacos atuam também no SNC, inibindo a hipersensibilidade espinal e ativando mecanismos inibitórios descendentes da nocicepção dependente de prostaglandina. A isoforma COX-3 encontrada no SNC parece ser o alvo da ação do paracetamol e da dipirona^{43,44}. Ambos têm mecanismo analgésico muito complexo envolvendo, além da inibição de COX-3, a ativação do sistema opioidérgico e sistema canabinoide⁴⁵.

Atualmente, não surgiram novas substâncias nesta classe de analgésicos, mas ocorreu o desenvolvimento de novas preparações de antigos compostos. Além disso, têm também preparações que permitem a utilização de AINE em doses menores, na tentativa de reduzir os efeitos adversos e nanoformulações⁴⁶.

O impedimento de formação de prostanoide (prostaglandinas e outros metabólitos do ácido araquidônico) pode justificar a melhor resposta clínica obtida com tratamento preventivo. Tratamento de dor instalada é mais difícil, pois já foram desencadeados outros mediadores envolvidos na sensibilidade dolorosa, intensificando a dor. Assim, devem ser estabelecidos esquemas de tratamento de doses fixas em vez do esquema que indica o uso do analgésico apenas na presença da dor¹¹.

O ácido acetilsalicílico e o ibuprofeno têm efeito anti-inflamatório por inibição, respectivamente irreversível e reversível das COX-1 e 2, evitando assim a sensibilização (hiperalgesia primária) dos receptores de dor periféricos e produzindo analgesia. Essa ação pode justificar a melhor resposta clínica obtida com o tratamento precoce. São indicados por tempo curto, particularmente para dores tegumentares leves e moderadas⁴⁷.

O tratamento da dor instalada é mais difícil, pois já foram desencadeados mecanismos envolvidos na sensibilidade dolorosa, intensificando a dor. O uso de associação de dois analgésicos não opioides não está indicado, pois há evidências de que competem entre si pela ligação a proteínas plasmáticas, aumentando a velocidade de depuração daquele que permanece na forma não conjugada. Além disso, não há efeito analgésico adicional e observa-se aumento da incidência de efeitos adversos gastrointestinais e renais⁴⁷.

■ Analgésicos opioides

Os opioides são substâncias naturais ou sintéticas com ação analgésica por meio da interação com os receptores opioides μ (μ), δ (Δ) e κ (K). A mo-

dulação é feita pelos opioides endógenos, como as endorfinas e as encefalinas, possivelmente alterando a percepção do nível de dor e ansiedade dos pacientes, embora a presença da dor ainda possa ser reconhecida⁵.

Esses receptores estão localizados principalmente no SNC, embora na presença de inflamação possam ser expressos no sistema nervoso periférico. Estão acoplados à proteína G, cuja finalidade é ativar alvos intracelulares, como os canais de potássio, ou inibir a produção do AMPc (adenosina 3',5'-monofosfato cíclico), alterando o transporte do cálcio na membrana celular. Esta atividade impede a liberação de neurotransmissor algógeno tipo substância P ou glutamato^{48,49}.

Os analgésicos opioides são indicados para alívio de dores moderadas a intensas, particularmente de origem visceral^{47,50,51}. Conforme sua ação no receptor, estes medicamentos são classificados em agonistas (morfina e codeína), agonistas parciais (nalorfina) e antagonistas (naloxona)^{11,52-54}.

O uso dos analgésicos opioides está associado ao desenvolvimento de dependência física e tolerância, caracterizadas respectivamente por sintomas de abstinência quando da interrupção abrupta do tratamento ou com uso de antagonista, e diminuição na eficácia e duração da ação do fármaco administrado repetidamente, requerendo aumento da dose para manter efeito analgésico⁵⁴. Geralmente, os efeitos adversos de opioides não causam letalidade, eles são controláveis e podem ser prevenidos³⁹.

■ Antipiréticos

Paracetamol, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico e dipirona são os antipiréticos com indicação de uso em crianças e adultos. A propriedade antipirética desses fármacos é atribuída à inibição de COX que, por sua vez, bloqueia a síntese de prostaglandina E2 no hipotálamo, o qual foi estimulado por agentes pirogênicos endógenos e exógenos. Assim, os antipiréticos equilibram o centro termorregulador e diminuem a temperatura corporal aos níveis de normalidade^{23,39}.

Acompanhamento farmacoterapêutico na enxaqueca

Os objetivos terapêuticos para o tratamento da enxaqueca são o controle das crises agudas, onde se busca suprimir os sintomas momentâneos; e a profilaxia ou prevenção de novas crises, quando se busca prolongar o período entre as crises. O acompanhamento farmacêutico deve estar focado em aspectos relacionados à efetividade e segurança no uso dos medicamentos, sobretudo nos casos em que existem complicações ou outras comorbidades³².

Para o acompanhamento farmacêutico faz-se necessário coletar dados do paciente, da doença e de comorbidades para melhor conhecer o paciente e seus problemas de saúde. Essas informações estão sintetizadas no Quadro 1.1.

<p>Quadro 1.1</p> <p>Formulário 1. Informações do paciente e dos problemas de saúde</p>	
Dados sociodemográficos	
Nome:	
Telefone:	
Endereço: nº	
Apto: Bairro: Cidade: Estado:	
Sexo: Idade:	
Estado civil: Grau de escolaridade:	
Profissão:	
Quantas pessoas moram na casa? Tem convênio médico?	
Gestante:	
Histórico da enxaqueca	
Tempo (início, duração e frequência dos sintomas):	
Localização (área afetada):	
Queixas do paciente (descrição dos sintomas):	
Fatores que agravam ou aliviam os sintomas:	
<p>Sintomas associados ao problema de saúde⁵⁵:</p> <p><input type="checkbox"/> Cefaleia prolongada</p> <p><input type="checkbox"/> Náusea (comum)</p> <p><input type="checkbox"/> Capacidade reduzida de desempenhar atividades (comum)</p> <p><input type="checkbox"/> Piora na cefaleia com a prática de atividades (comum)</p> <p><input type="checkbox"/> Sensibilidade à luz (comum)</p> <p><input type="checkbox"/> Sensibilidade ao ruído (incomum)</p> <p><input type="checkbox"/> Aura (incomum)</p> <p><input type="checkbox"/> Vômitos (incomum)</p> <p><input type="checkbox"/> Unilateral (incomum)</p> <p><input type="checkbox"/> Sensação pulsátil (incomum)</p> <p>Presença de fatores de risco para enxaqueca⁵⁴</p> <p>Fortes:</p> <p><input type="checkbox"/> História familiar de enxaqueca</p> <p><input type="checkbox"/> Cinetose infantil</p> <p><input type="checkbox"/> Consumo de cafeína</p> <p><input type="checkbox"/> Exposição a mudanças na pressão barométrica</p> <p><input type="checkbox"/> Sexo feminino</p> <p><input type="checkbox"/> Menstruação</p> <p><input type="checkbox"/> Divorciados, viúvos ou separados</p> <p><input type="checkbox"/> Obesidade</p> <p><input type="checkbox"/> Roncos habituais</p> <p><input type="checkbox"/> Eventos vitais estressantes</p> <p><input type="checkbox"/> Uso excessivo de medicamentos para cefaleia</p> <p><input type="checkbox"/> Privação de sono</p> <p>Fracos:</p> <p><input type="checkbox"/> Baixa condição socioeconômica</p> <p><input type="checkbox"/> Alergias ou asma</p> <p><input type="checkbox"/> Hipertensão</p> <p><input type="checkbox"/> Hipotireoidismo</p>	

Continua >>

>> Continuação

Quadro 1.1 Formulário 1. Informações do paciente e dos problemas de saúde
Outros problemas de saúde (início/término, controlado/não controlado, preocupa muito/preocupa pouco):
1
2.
3

Conhecer a presença dos fatores de risco para enxaqueca é fundamental para que o farmacêutico possa fazer o aconselhamento adequado. Assim, o farmacêutico deve tentar identificar, durante as entrevistas, os possíveis fatores de risco aos quais o paciente está exposto.

Outro passo importante para o acompanhamento farmacêutico é conhecer e compreender os medicamentos que o paciente utiliza. O **Formulário 2** (Quadro 1.2) propõe a coleta de informações a respeito dos medicamentos a fim de conhecer como estes medicamentos estão sendo utilizados pelo paciente, bem como, por meio de perguntas simples, avaliar a causa de alguns resultados negativos relacionados ao uso do medicamento.

Quadro 1.2 Formulário 2. Medicamentos utilizados
Medicamento:
Quem prescreveu:
Princípio ativo:
Problema de saúde que trata:
Posologia usada:
Posologia prescrita:
Data de início: final:
Forma de administração:
Quantas vezes, nos últimos 7 dias, o(a) senhor(a) deixou de tomar este medicamento?
O(a) senhor(a) já esqueceu alguma vez de tomar este medicamento?
O(a) senhor(a) toma este medicamento na hora indicada?
Quando o(a) senhor(a) se encontra bem, deixa de tomar esse medicamento?
Quando o(a) senhor(a) se sente mal, deixa de tomar esse medicamento?
Percepção de efetividade (o que o paciente acha do efeito do medicamento?)
Percepção de segurança (alguma reação diferente?)
Observação: Anotar estas informações para cada um dos medicamentos que o paciente utiliza.

Durante a conversa para a coleta das informações citadas acima, o farmacêutico deve esclarecer as dúvidas do paciente a respeito de seu problema de saúde e de seu tratamento, levando em consideração e respeitando suas crenças, cultura, nível cognitivo; e sua compreensão e percepção dos sintomas, sinais e parâmetros de efetividade e segurança dos medicamentos utilizados. Algumas informações que podem ser fornecidas ao paciente e que podem ajudá-lo a controlar e/ou evitar as crises estão descritas no **Quadro 1.3**.

Quadro 1.3
Orientações fornecidas ao paciente com enxaqueca
<ul style="list-style-type: none">• Para maior eficácia, o tratamento deve ser iniciado assim que houver suspeita de enxaqueca, isto é, enquanto a dor ainda está na fase leve a moderada. Adiar o início do tratamento poderá resultar em ação menos eficaz dos medicamentos e em uma maior probabilidade de desenvolvimento de náuseas e ataques de maior duração• Procurar manter um estilo de vida que possa ajudar a evitar enxaquecas: fazer todas as refeições, manter uma programação regular, certificar-se de que dorme o suficiente, evitar desidratação, fazer exercício regularmente e identificar e evitar fatores desencadeantes específicos da enxaqueca• Manter um diário de alimentação e tomar nota dos sintomas de cefaleia em relação ao uso de alimentos pode ajudar a identificar fatores desencadeantes de enxaqueca que podem ser evitados• Pode-se considerar a terapia hormonal em mulheres com enxaqueca menstrual, com o objetivo de suprimir a menstruação, caso isso seja clinicamente apropriado• Relaxamento por <i>biofeedback</i> e terapia cognitivo-comportamental pode ser úteis para algumas pessoas

Após coletadas as informações, o farmacêutico deve fazer o estudo do caso do paciente e em seguida, construir o plano de atuação do acompanhamento farmacoterapêutico que inclui as medidas de efetividade e de segurança do tratamento, considerando valores e preferências do usuário e elaborado em comum acordo com o paciente.

Os critérios da *Headache Classification Committee of the International Headache* (2013)²⁹ para enxaqueca ou enxaqueca provável podem ser utilizados pelo farmacêutico durante o acompanhamento para auxiliar na avaliação da efetividade do tratamento, visto que correspondem a sintomas que devem ser suprimidos à medida que o tratamento se mostra efetivo.

Deve-se propor ao paciente que necessite de ajuda, a monitoração mensal (ou a critério do farmacêutico e paciente, conforme a necessidade), a fim de avaliar as necessidades de tratamento, as quais podem variar ao longo do tempo.

Deve-se sugerir ao paciente que faça um diário a respeito das crises de cefaleia para avaliar a sua frequência e informações do uso de medicamentos.

A avaliação da efetividade do medicamento pode ser feita por acompanhamento da sintomatologia do paciente e em casos de presença de exames laboratoriais ou de imagem, estes podem ser levados em consideração (Formulário 3 no Quadro 1.4)⁵⁶.

Quadro 1.4 Formulário 3. Medidas de efetividade no uso dos medicamentos		
Medidas clínicas e laboratoriais	Primeiro encontro	Segundo encontro
Número de crises		
*Velocidade de hemossedimentação (VHS)		
**Análise do líquido cerebroespinal:		
***Tomografia computadorizada (varredura)		
*** Imagem por ressonância magnética (varredura)		
*Está inalterada na enxaqueca e aumentada na arterite temporal ¹ . **está inalterada na enxaqueca e pode apresentar anormalidade em pacientes com dor de cabeça causada por hemorragia subaracnóidea ou meningite (a realização de cultura e análise microscópica identifica o agente etiológico, se a dor for decorrência de uma infecção sistêmica ou no SNC). ***está inalterada na enxaqueca, porém, podem identificar lesões isquêmicas e hemorragia ^{2,56,57} .		

Quando houver suspeita de uma reação adversa a medicamento (RAM), rara ou não, pode-se realizar uma notificação espontânea (ou voluntária) através dos canais de comunicação das agências que regulam o setor farmacêutico no país. Para notificar uma RAM junto à Anvisa é necessário acessar o endereço eletrônico do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa) (<http://portal.anvisa.gov.br/notivisa>, acessado em 04 abr 2019). Na aba cadastro, selecione a opção desejada (instituição, profissional liberal ou cidadão) e preencha o formulário *online*.

Para a avaliação da segurança, o farmacêutico deve fazer a caracterização do paciente (idade, sexo, gestante, presença de comorbidades, histórico de alergias ou sensibilidade a fármacos); dos medicamentos utilizados para a enxaqueca (doses, frequência, duração de tratamento, automedicação, efeitos adversos, interações com outros fármacos/alimentos/bebidas). O detalhamento dessas informações deve direcionar as ações do acompanhamento farmacêutico.

O Formulário 4, no Quadro 1.5, descreve possíveis problemas relacionados aos medicamentos que podem ajudar na identificação de problemas relacionados à efetividade e segurança no uso dos medicamentos para a cefaleia.

Quadro 1.5 Formulário 4. Lista de problemas relacionados com a farmacoterapia
Seleção e prescrição <ul style="list-style-type: none"> • Medicamento não recomendado ou contraindicado • Medicamento sem indicação clínica • Doses inadequadas • Forma farmacêutica ou via de administração inadequada • Frequência ou horários de administração inadequados • Duração do tratamento inadequada ou ausente • Interação medicamentosa • Condição clínica não tratada • Necessidade de medicamento adicional • Outros problemas de seleção e prescrição

Continua >>

>> Continuação

Quadro 1.5 Formulário 4. Lista de problemas relacionados com a farmacoterapia
Administração e adesão ao tratamento <ul style="list-style-type: none">• Omissão ou redução de doses pelo paciente ou cuidador• Adição de doses pelo paciente ou cuidador• Técnica de administração incorreta• Frequência ou horário de administração incorreto• Duração do tratamento incorreta• Continuação indevida do medicamento pelo paciente• Paciente não iniciou o tratamento• Uso abusivo do medicamento• Outros problemas de administração ou adesão não especificados
Dispensação ou manipulação <ul style="list-style-type: none">• Medicamento incorreto• Dose incorreta• Forma farmacêutica incorreta• Duplicidade terapêutica entre prescrições• Desvio de qualidade aparente• Uso de medicamento vencido• Outros problemas relacionados à qualidade
Monitoração de parâmetros <ul style="list-style-type: none">• Necessidade de monitoramento laboratorial• Necessidade de automonitoramento
Não efetividade do tratamento <ul style="list-style-type: none">• Tratamento não efetivo com causa identificada• Tratamento não efetivo sem causa definida
Reação adversa a medicamento <ul style="list-style-type: none">• Reação adversa dose-dependente (tipo A)• Reação alérgica ou idiossincrática (tipo B)• Reação por exposição crônica ao medicamento (tipo C)• Reação retardada/teratogênese (tipo D)• Efeitos de descontinuação de um medicamento (tipo E)• Reação adversa não especificada
Fonte: Adaptação de Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Capacitação para implantação dos serviços de clínica farmacêutica. Brasília: Ministério da Saúde; 2014 ⁵⁶ .

As intervenções farmacêuticas podem estar focadas na educação em saúde e no aconselhamento do paciente, no monitoramento de parâmetros clínicos e laboratoriais, em alterações diretas na terapia (medicamento não prescrito ou com concordância do prescritor). Para facilitar o entendimento das intervenções farmacêuticas, o Formulário 5 (Quadro 1.6) descreve uma lista com a especificação de cada categoria, conforme as situações encontradas.

<p>Quadro 1.6</p> <p>Formulário 5. Lista de intervenções farmacêuticas</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Orientações sobre os tratamentos medicamentosos de forma geral • Orientações sobre os tratamentos não farmacológicos • Recomendação para realização de exame laboratorial • Recomendação e treinamento para automonitoramento • Orientações sobre a necessidade de um novo medicamento • Orientações sobre a suspensão ou retirada de medicamento • Orientações sobre a substituição de medicamento • Alteração de forma farmacêutica ou via de administração • Alteração do esquema posológico (esta intervenção pode ser feita sem consultar o prescritor, caso não tenha sido especificado horário de administração na receita) • Encaminhamento a outros profissionais da saúde • Outros encaminhamentos não especificados 	
<p>Fonte: Adaptação de Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Capacitação para implantação dos serviços de clínica farmacêutica. Brasília: Ministério da Saúde; 2014⁵⁶.</p>	

É importante que o farmacêutico estimule o serviço do cuidado farmacêutico, além de reforçar junto aos pacientes a importância do acompanhamento médico periódico (Tabelas 1.1 a 1.3) e o risco da automedicação.

<p>Tabela 1.1</p> <p>Características dos analgésicos não opioides utilizados no manejo da enxaqueca</p>			
	Ácido acetilsalicílico	Dipirona sódica	Paracetamol
Apresentações ³⁹	Comprimidos de 500 mg	Comprimidos de 500 mg. Solução oral 50 mg/mL. Solução oral gotas 500 mg/mL. Solução injetável 500 mg/mL	Comprimido de 500 mg; Solução oral de 200 mg/mL
Esquemas de administração ^{16,30,50,51}	<p>Crianças: de 14,5 a 16 kg: 160 mg; de 16 a 20,5 kg: 240 mg; de 20,5 a 30 kg: 320 mg; de 30 a 35 kg: 320 mg a 400 mg; de 35 a 38 kg: 320 a 480 mg. Intervalo de 4 a 6 horas</p> <p>Adultos: de 500 a 1.000 mg, por via oral, intervalo de 4 a 6 horas. Dose máxima diária: 4 g</p>	<p>Crianças: 20 mg/kg, por via oral (até 4 vezes ao dia). Via intramuscular: de 5 a 8 kg: 50 mg a cada 6 ou 8 horas; Via intramuscular ou via intravenosa: de 9 a 15 kg: 100 mg; de 16 a 23 kg: 150 mg; de 24 a 30 kg: 150 mg; de 31 a 45 kg: 250 mg. Intervalo de 6 a 8 horas</p> <p>Adultos: de 0,5 a 1 g, por via oral, intervalo de 4 a 6 horas. De 0,5 a 1 g por via intramuscular ou via intravenosa, intervalo de 6 a 8 horas. Dose máxima diária: 3 a 4 g</p>	<p>Crianças: ≥ 3 meses: 40 mg; de 4 a 11 meses: 80 mg, em intervalos de 6 a 8 horas. De 12 a 23 meses: 120 mg; de 2 a 3 anos: 160 mg; de 4 a 5 anos: 240 mg; 6 a 8 anos: 320 mg; 9 a 10 anos: 400 mg; acima de 11 anos: 480 mg, em intervalos de 4 a 6 horas</p> <p>Adultos: de 500 a 1.000 mg, por via oral, intervalo de 4 a 6 horas. Dose máxima diária: 4 g</p>

Continua >>

>> Continuação

Tabela 1.1 Características dos analgésicos não opioides utilizados no manejo da enxaqueca			
	Ácido acetilsalicílico	Dipirona sódica	Paracetamol
Precauções ^{38,50,51}	Usar com cautela em pacientes com asma, pólipos nasais e outras doenças alérgicas, hipertensão não controlada e consumo exagerado de álcool. Em casos de insuficiência renal e hepática iniciar com a menor dose recomendada. Cautela ao usar no pós-parto	Administrar pelo período mais curto possível. Usar com cautela em pacientes com doença cardíaca, hipertensão arterial sistêmica, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, infecções preexistentes, porfiria. Em casos de insuficiência renal e hepática não se recomendam doses elevadas	Administrar com cautela em pacientes com disfunção hepática e renal, e alcoolistas. A hepatotoxicidade ocorre com dose única de 10 a 15 g. Controlar doses máximas diárias em crianças. Crianças menores de 3 meses não devem utilizar paracetamol, a não ser sob supervisão médica. Paracetamol tem pouca eficácia anti-inflamatória em doses terapêuticas
Contraindicações ^{38,50,51}	Hipersensibilidade a ácido acetilsalicílico ou qualquer anti-inflamatório não esteroide. Crianças e adolescentes com menos de 16 anos (risco de síndrome de Reye). Tratamento da gota. Asma, rinite, pólipos nasais. Ulceração péptica prévia ou ativa. Hemofilia e outras doenças hemorrágicas	Hipersensibilidade à fórmula. Discrasias sanguíneas. Supressão da medula óssea. Idiossincrasia à dipirona sódica. Crianças com menos de 3 meses de idade ou pesando menos de 5 kg	Hipersensibilidade ao paracetamol. Doenças hepáticas ativas e graves
Categoria de risco na gravidez (FDA) ⁵¹	Risco D (3º trimestre)	Riscos C e D	Risco C
Efeitos adversos ^{38,50,51}	Comuns: indigestão, náusea, vômitos Graves: úlceras gastrointestinais, sangramento digestivo, anorexia, sangramentos, zumbidos nos ouvidos, complicações como trabalho de parto demorado, aumento da hemorragia pós-parto e fechamento intrauterino prematuro do ducto arterioso quando administrado próximo ao término da gravidez. Broncoespasmos, angioedema, reações de hipersensibilidade e síndrome de Reye (crianças)	Comuns: vômito, dor abdominal, vertigem, hipotensão, náuseas, irritação gástrica, sonolência, cansaço, dor de cabeça Graves: como, choque, convulsões, taquicardia, <i>rash</i> cutâneo, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Lyell, diaforese, porfiria intermitente aguda, xerostomia, agranulocitose, anemia hemolítica, anemia aplásica, trombocitopenia, leucopenia, anafilaxia, broncoespasmos, alveolite, pneumonite, vasculite, hepatite, insuficiência renal aguda e nefrite intersticial aguda	Comuns: prurido, constipação, náusea, vômito, dor de cabeça, insônia, agitação, atelectasia. Exantema maculopapular, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, insuficiência hepática, pneumonite

Continua >>

>> Continuação

Tabela 1.1 Características dos analgésicos não opioides utilizados no manejo da enxaqueca			
	Ácido acetilsalicílico	Dipirona sódica	Paracetamol
Interação medicamentosa ^{16,50,51}	<p>Contraindicada: Cetorolaco e vacina contra o vírus da gripe</p> <p>Grave: álcool, anti-inflamatórios não esteroides, antiagregantes plaquetários, anticoagulantes, trombolíticos, dipirona, antidepressivos tricíclicos, ciclosporina, desvenlafaxina, ginkgo biloba, inibidores seletivos de recaptação de serotonina (fluoxetina, paroxetina, citalopram, escitalopram), tracrolimo, vacina do vírus da varicela, diuréticos, metotrexato, digoxina, pemetrexed, lítio</p>	<p>Contraindicada: Álcool, ciclosporinas e clorpromazina</p> <p>Grave: ácido acetilsalicílico</p>	<p>Grave: Fármacos que afetam enzimas hepáticas CYP2E1, Álcool, anticonvulsivantes (barbitúricos, carbamazepina, fenitoína), anticoagulantes orais, ácido acetilsalicílico, isoniazida, fenotiazinas, vacina pneumocócica 13-valente (conjugada), imatinibe e confrey</p>

Tabela 1.2 Características dos medicamentos analgésicos opioides		
	Morfina	Codeína
Apresentações ³⁸	Solução injetável 1 mg/mL; Solução injetável 10 mg/mL; Solução oral 10 mg/mL; Cápsulas de liberação prolongada de 30 mg, 60 mg e 100 mg e comprimidos de 30 mg	Comprimidos de 30 e 60 mg; Solução oral 3 mg/mL; Ampola 2 mL 30 mg/mL
Esquemas de administração ^{16,30,38,50,51}	<p>Recém-nascidos: de 0,025 a 0,05 mg/kg/hora por infusão contínua intravenosa e de 0,05 a 0,2 mg/kg, por via intramuscular, no intervalo de 2 a 4 horas se necessário</p> <p>Bebês e crianças: de 0,2 a 0,5 mg/kg por via oral, no intervalo de 4 a 6 horas. De 0,1 a 0,2 mg/kg, por via intramuscular ou subcutânea, no intervalo de 2 a 4 horas, se necessário.</p> <p>* Vias peridural e intratecal: segurança e eficácia não estão estabelecidas para recém-nascidos, bebês e crianças.</p> <p>Dose máxima pediátrica diária: 10 mg por via oral e 15 mg por vias parenterais (em casos de dores graves)</p> <p>Adultos: de 10 a 30 mg, por via oral, intervalo de 3 a 4 horas; de 5 a 10 mg, por via intravenosa, intervalos de 3 a 4 horas; de 10 a 15 mg por via intramuscular ou subcutânea, intervalo de 2 a 4 horas</p>	<p>Crianças: 3 mg/kg dividido em seis doses diárias ou 0,5 mg/kg alternadamente</p> <p>Adultos: de 30 a 60 mg, por via oral, em intervalos de 4 a 6 horas</p>

Continua >>

> > Continuação

Tabela 1.2 Características dos medicamentos analgésicos opioides		
	Morfina	Codeína
Precauções ^{38,51,16}	Reduzir a dose em pacientes idosos e debilitados; as doses e o intervalo de administração devem ser individualizados; crianças com menos de 3 meses são mais suscetíveis a depressão do SNC Cautela em pacientes com asma ou reserva respiratória diminuída, insuficiência adrenocortical, doença ou cirurgia do trato biliar ou pancreatite, hipotireoidismo, doenças convulsivas, hipotensão, choque, doença intestinal obstrutiva ou inflamatória, miastenia grave, hipertrofia da próstata, psicose tóxica, insuficiências renal e hepática	Administrar com cautela nos casos de: dores abdominais agudas, doença de Addison, asma brônquica, doença pulmonar obstrutiva crônica, febre, hipotireoidismo, hipertrofia prostática ou estreitamento uretral, cirurgia recente no trato gastrointestinal ou urinário, dependência a opioides, pressão intracraniana aumentada e insuficiências hepática e renal graves
Contraindicações ^{16,38,51}	Hipersensibilidade ao fármaco ou qualquer componente da formulação. Depressão respiratória aguda; obstrução das vias aéreas superiores; alcoolismo; asma; choque circulatório; íleo paralítico; pressão intracraniana aumentada; trauma ou tumor craniano	Hipersensibilidade ao fármaco ou qualquer componente da formulação. Depressão respiratória aguda; alcoolismo e íleo paralítico
Categoria de risco na gravidez (FDA) ⁴⁴	Risco C	Risco C
Efeitos adversos ^{16,38,51}	Tonturas, perturbações visuais, confusão mental, depressão, sedação, coma, euforia, disforia, fraqueza, desmaios, agitação, inquietação, nervosismo, convulsões, delírios, insônia, náusea, vômitos e constipação	Vertigens, tonturas, sedação, náuseas, vômitos e sudorese
Interação medicamentosa ⁴⁴	Contraindicada: naltrexona Grave: opioides antagonistas, cloroxazona, baclofeno, benzodiazepínicos, ofernadrina, ciclosporina, ciclobenzaprina, barbitúricos, tizanidina, carisoprodol, cimetidina, anticolinérgicos, inibidores da MAO, depressores do SNC, inibidores da glicoproteína P, donepezila	Contraindicada: naltrexona. Grave: opioides agonistas e antagonistas, benzodiazepínicos, relaxantes musculares de ação central, barbitúricos

<p>Tabela 1.3 Características dos fármacos utilizados na profilaxia e no tratamento da enxaqueca</p>			
	Amitriptilina	Metoclopramida	Propranolol
Apresentações⁵¹	Comprimidos revestidos de 25 mg, 50 mg e 75 mg	Comprimidos de 10 mg; Solução oral de 1 mg/mL; Solução oral gotas de 4 mg/mL; Solução injetável de 5 mg/mL	Comprimidos de 10 mg, 40 mg e 80 mg
Esquemas de administração^{16,30,38,50,51}	Dose inicial com 10 mg a 25 mg/dia ao deitar, aumentando gradualmente de acordo com a resposta clínica em até 150 mg/dia. Nota: Uso <i>off label</i> pela FDA e no Brasil	Dose: 10 mg por via intravenosa em dose única. Para sintomas leves ou moderados: 5 a 10 mg por via oral/intramuscular/intravenosa a cada 8 horas, no máximo durante 5 dias. Dose máxima diária: 30 mg	Dose inicial de 40 mg, duas ou três vezes ao dia. Dose de manutenção: 80 mg a 160 mg/dia. Dose máxima diária: 240 mg Cuidados: Aumentar a dose em intervalos semanais. Descontinuar o tratamento se a resposta for inadequada após 4 a 6 semanas. Retirar gradualmente
Precauções^{16,38,51}	Pode aumentar o risco de pensamento e de comportamento suicida em crianças, adolescentes e adultos jovens com transtorno depressivo e psiquiátricos Reduzir a dose nos casos de: idosos, psicose maníaco-depressiva, esquizofrenia. Utilizar com cautela nos casos de convulsão, função hepática comprometida, histórico de retenção urinária, glaucoma de ângulo estreito, pressão intraocular aumentada, diabetes <i>mellitus</i> , hipertireoidismo Monitorar os pacientes devido à possibilidade de: arritmia, taquicardia sinusal e prolongamento do tempo de condução, ressecamento da córnea, comprometimento do estado de alerta	Reduzir a dose nos casos de insuficiência renal e hepática Utilizar com cautela nos casos de depressão, porfíria, cirrose, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, retenção de fluidos Monitorar os pacientes: idosos, devido ao maior risco de parkinsonismo e discinesia tardia; crianças e adultos jovens, devido à maior incidência de reações distônicas; neonatos, devido ao maior risco de metemoglobinemia, síndrome neuroléptica maligna, <i>torsade de pointes</i>	A suspensão súbita do fármaco pode exacerbar os sintomas de angina de peito, arritmias cardíacas e provocar de infarto do miocárdio Reduzir a dose nos casos de bradicardia Utilizar com cautela nos casos de insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência cerebrovascular, distúrbios circulatórios arteriais periféricos, bloqueio atrioventricular de primeiro grau, cirrose descompensada, hipertensão portal, insuficiência hepática e/ou renal Monitorar os pacientes devido à possibilidade de hipertireoidismo/tireotoxicose, hipoglicemia grave, reação anafilática não responsiva a epinefrina, vertigem e fadiga

Continua >>

> > Continuação

Tabela 1.3			
Características dos fármacos utilizados na profilaxia e no tratamento da enxaqueca			
	Amitriptilina	Metoclopramida	Propranolol
Contraindicações ^{16,38,51}	Hipersensibilidade anterior à amitriptilina; fase de recuperação aguda após infarto do miocárdio; terapia simultânea ou recente (< 2 semanas) com um inibidor da monoamina oxidase; porfiria; insuficiência hepática grave; fase maníaca do transtorno bipolar Amitriptilina não está aprovada para utilização em pacientes pediátricos (< 12 anos de idade)	Hipersensibilidade e intolerância a metoclopramida; crianças com menos de 1 ano de idade; hemorragia, obstrução ou perfuração gastrointestinal; histórico de metemoglobinemia devida a metoclopramida ou deficiência de NADH citocromo b5-redutase; feocromocitoma; epilepsia e outros distúrbios convulsivos; doença de Parkinson; 3 a 4 dias após cirurgia gastrointestinal; histórico de discinesia tardia induzida por neurolépticos ou metoclopramida; uso concomitante de fármacos com efeitos extrapiramidais, como fenotiazinas	Hipersensibilidade ao propranolol; hipotensão; bradicardia; distúrbios graves da circulação arterial periférica; síndrome do nó sinoatrial; feocromocitoma não tratado; insuficiência cardíaca descompensada; angina de Prinzmetal; choque cardiogênico; acidose metabólica; bloqueio cardíaco de segundo ou terceiro grau; histórico de asma brônquica ou broncoespasmo; síndrome de Raynaud; hipertensão maligna; predisposição à hipoglicemia
Categoria de risco na gravidez (FDA) ⁵¹	Risco C	Risco B	Risco C
Efeitos adversos ^{16,38,51}	Comuns: Xerostomia, ganho de peso, cefaleia, sonolência, tontura, visão turva Graves: Sinais elétricos cardíacos anormais, prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma, alterações não específicas no eletrocardiograma e alterações na condução AV; infarto do miocárdio, morte súbita cardíaca; agranulocitose; hepatite; síndrome neuroléptica maligna, convulsão; piora da depressão, pensamentos suicidas, suicídio	Comuns: sonolência, fadiga, agitação, reações distônicas, náuseas, diarreia, retenção de fluidos corporais, enxaqueca, vômito, aumento dos níveis de prolactina Graves: síndrome neuroléptica maligna, discinesia tardia	Comuns: fadiga, bradicardia, extremidades frias, fenômeno de Raynaud, distúrbios do sono e pesadelos, distúrbios gastrointestinais (náuseas, vômito e diarreias) Graves: Bradiarritmia, choque cardiogênico, insuficiência cardíaca congestiva, bloqueio cardíaco, insuficiência cardíaca, hipotensão arterial, prolongamento do intervalo PR, encurtamento do intervalo QT, síndrome de Stevens-Johnson, broncoespasmo, hipoglicemia, anafilaxia, acidente vascular cerebral

Continua > >

>> Continuação

Tabela 1.3			
Características dos fármacos utilizados na profilaxia e no tratamento da enxaqueca			
	Amitriptilina	Metoclopramida	Propranolol
Interação medicamentosa ^{16,51}	<p>Contraindicada: selegilina, linezolida, ziprasidona, tioridazina, metoclopramida, terfenadina, procarbazona, bromoprida</p> <p>Grave: álcool, anti-inflamatórios não esteroides, fluoroquinolonas, peg-interferon alfa-2b, hidroxyclozoquina, simpatomiméticos de ação direta, clonidina, fluconazol, triptanos, metronidazol, mirtazapina, droperidol, morfina, propoxifeno, cocaína, clorfeniramina, quinidina, levotiroxina, anagrelida, clorpromazina, fluoxetina, paroxetina, metadona, voriconazol, imipramina, eritromicina, agonistas seletivos do hormônio liberador de gonadotrofina, dolasetrona, desvenlafaxina, ciclobenzaprina, escitalopram, clomipramina, antiarrítmicos classe I e classe III, lopinavir, alufosina, domperidona, darunavir, buspirona, lítio, ácido valproico, ondansetrona, donepezila, fingolimode, fosfato de sódio, cloroquina, azitromicina, granisetrona, bupropiona, amiodarona, vasopressina, nilotinibe, pentamidina, antipsicóticos, atazanavir, doxorubicina, fentanila, octreotida, prometazina, trazodona, claritromicina, cetoconazol, sibutramina, mefloquina, nortriptilina, sertralina, aripiprazol, quinina, citalopram, indacaterol, quetiapina, venlafaxina, triptofano, hidrato de cloral, tramadol, foscarnet, efavirenz, azitromicina, anestésicos inalatórios</p>	<p>Contraindicada: venlafaxina, antipsicóticos, mirtazapina, rivastigmina, trifluoperazina, duloxetina, bupropiona, desvenlafaxina, prometazina, fluoxetina, antidepressivos tricíclicos, paroxetina, citalopram, escitalopram, trazodona, levodopa ou agonistas dopaminérgicos</p> <p>Grave: digoxina, linezolida, tramadol, selegilina, bromocriptina, álcool</p>	<p>Contraindicada: tioridazina</p> <p>Grave: amiodarona, clozapina, epinefrina, fluoxetina, lidocaína, bupivacaína, mefloquina, haloperidol, verapamil, diltiazem, clonidina, bupropiona, fingolimode, rivastigmina, nilotinibe, bloqueadores beta-adrenérgicos, darunavir, peg-interferon alfa-2b, simeprevir, oximetazolina, prilocaína</p>

Continua >>

> > Continuação

Tabela 1.3 Características dos fármacos utilizados na profilaxia e no tratamento da enxaqueca			
	Topiramato	Verapamil	Sumatriptana
Apresentações ³⁸	Comprimido revestido de 25 mg, 50 mg e 100 mg	Comprimido revestido de 80 mg	Comprimidos revestidos de succinato de sumatriptana de 35 mg, 70 mg e 140 mg (equivalente a 25 mg, 50 mg e 100 mg de sumatriptana, respectivamente)
Esquemas de administração ^{16,30,38,50,51}	Dose inicial de 25 mg à noite durante 1 semana. Na segunda semana deve-se aumentar para 25 mg 2 vezes ao dia. Dose de manutenção entre 50 mg a 100 mg/dia, divididos em duas tomadas. Dose máxima de 200 mg/dia	Dose: 80 mg via oral (liberação imediata) três vezes ao dia Nota: Uso <i>off label</i> no Brasil. Medicamento potencialmente inadequado para idosos pelos critérios de Beers	25 mg a 100 mg por via oral em dose única. Dose máxima: 200 mg/dia Nota: A dose pode ser repetida somente quando há resposta à primeira dose, mas os sintomas retornarem após período > 2 horas. Caso contrário, a segunda dose não deve ser administrada
Precauções ^{16,38,51}	Os antiepilépticos podem aumentar o risco de pensamento e de comportamento suicida. Reduzir a dose nos casos de insuficiência renal moderada, descontinuidade de tratamento para evitar efeito rebote Utilizar com cautela nos casos de insuficiência hepática Monitorar os pacientes devido à possibilidade de acidose metabólica, comprometimento do estado de alerta, glaucoma de ângulo fechado, oligo-hidrose e anidrose, hipertermia	Reduzir a dose nos casos de insuficiência hepática Utilizar com cautela nos casos de infarto agudo do miocárdio complicados, miastenia grave, síndrome de Eaton-Lambert, distrofia muscular de Duchenne avançada, insuficiência ventricular esquerda, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, bloqueio de AV de primeiro grau, isquemia digital, ulceração e gangrena, estenose aórtica; início de tratamento, aumento de dose ou durante a retirada de betabloqueador Monitorar os pacientes devido à possibilidade de alteração na habilidade de reação	Descartar a possibilidade de dores de cabeça, sem diagnóstico de enxaqueca, que são graves, atípicas e secundárias a outras condições neurológicas potencialmente graves, devido à possibilidade de eventos cerebrovasculares potencialmente fatais como hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoide e acidentes vasculares cerebrais Utilizar com cautela nos casos de pacientes com risco de doença cardiovascular ou cerebrovascular; insuficiência hepática ou renal; pacientes com história de atividade epiléptica ou outros fatores de risco que reduzam seu limiar convulsivo; hipersensibilidade reconhecida às sulfonamidas

Continua > >

>> Continuação

Tabela 1.3			
Características dos fármacos utilizados na profilaxia e no tratamento da enxaqueca			
	Topiramato	Verapamil	Sumatriptana
Precauções ^{16,38,51}			Monitorar os pacientes devido à possibilidade de hipertensão associada à terapia com triptanos; síndrome serotoninérgica, especialmente com uso concomitante de inibidor seletivo de recaptção de serotonina, antidepressivos tricíclicos e/ou inibidores da monoamina oxidase; vasoespasmos da artéria coronária (angina de Prinzmetal); arritmias fatais, tais como taquicardia ventricular e fibrilação ventricular; eventos cardíacos graves, incluindo infarto agudo do miocárdio
Contraindicações ^{16,38,50}	Hipersensibilidade ao topiramato ou a qualquer componente da fórmula; gravidez	Hipersensibilidade ao verapamil ou a outros antagonistas do canal de cálcio, hipotensão sintomática, bradicardia, choque cardiogênico, bloqueio atrioventricular de graus II e III, síndrome do nó sinusal, síndrome do nó sinusal e atrioventricular, insuficiência cardíaca, síndrome de Wolff-Parkinson-White e Lown-Ganong-Levine, obstipação crônica, taquicardia supraventricular paroxística em menores de 2 anos, hipertrofia do miocárdio	Hipersensibilidade à sumatriptana ou a qualquer um de seus componentes; hipertensão descompensada; insuficiência hepática grave; pacientes com história de acidente vascular cerebral ou de ataque isquêmico transitório, infarto do miocárdio, doença cardíaca isquêmica (DCI), angina de Prinzmetal/vasoespasmos coronarianos, doença vascular periférica ou que apresentem sinais ou sintomas compatíveis com DCI; não devem ser combinados entre si (agonistas 5-HT), com ergotamina ou os derivados da ergotamina (incluindo a metisergida) ou com inibidores de monoamina oxidase; enxaqueca hemiplégica, basilar ou oftalmoplégica; arritmias, síndrome de Wolff-Parkinson-White; doença intestinal isquêmica

Continua >>

> > Continuação

Tabela 1.3			
Características dos fármacos utilizados na profilaxia e no tratamento da enxaqueca			
	Topiramato	Verapamil	Sumatriptana
Categoria de risco na gravidez (FDA) ^[51]	Risco D	Risco C	Risco C
Efeitos adversos ^[16,38,51]	<p>Comuns: perda de apetite e de peso, nível sérico de bicarbonato anormal, infecção devida a imunossupressão, confusão, tonturas, cognição e desempenho psicomotor prejudicados, diminuição da memória, parestesia, diminuição da capacidade de concentração, sonolência, alterações de humor, fadiga e febre</p> <p>Graves: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, hiperamonemia em adolescentes, hipoidrose, hipertermia, acidose metabólica, insuficiência hepática, encefalopatia induzida pelo fármaco, glaucoma, miopia, alterações no campo visual, ideias suicidas, nefrolitíase</p>	<p>Comuns: constipação, hipotensão, dor de cabeça, náusea, tontura, edema, faringite, sinusite, sintomas tipo influenza</p> <p>Graves: bloqueio atrioventricular, infarto agudo do miocárdio, edema pulmonar, aumento da pressão intracraniana</p>	<p>Comuns: náuseas, vômitos, dispepsia, rubor, parestesia, tonturas, desordens no ouvido, no nariz e na garganta, irritação nasal, dor no pescoço, pressão ou desconforto no peito</p> <p>Graves: espasmo de artéria coronária, crise hipertensiva, infarto do miocárdio, isquemia periférica, fibrilação ventricular, taquicardia ventricular, insuficiência vascular aguda de intestino, reação anafilática, hemorragia cerebral, acidente vascular cerebral, convulsão, hemorragia subaracnoide, cegueira e/ou diminuição da acuidade visual, perda funcional da visão, síndrome serotoninérgica</p>

Continua > >

> > Continuação

Tabela 1.3			
Características dos fármacos utilizados na profilaxia e no tratamento da enxaqueca			
	Topiramato	Verapamil	Sumatriptana
Interação medicamentosa ^{16,51}	Grave: álcool e depressores do SNC, carbamazepina, nifedipino, orlistate, fentanila, piperquina, clozapina, cetorolaco, morfina, buprenorfina, elvitegravir, citalopram, anticoncepcional oral	Contraindicada: colchicina Grave: bloqueadores alfa e betabloqueadores adrenérgicos, digoxina, bloqueadores neuromusculares, inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas), carbamazepina, clozapina, dabigatran, claritromicina, eritromicina, everolimo, bupivacaína, clonidina, amiodarona, domperidona, apixabana, doxorubicina, ciclobenzaprina, fentanila, cetoconazol, vincristina, clopidogrel, aripiprazol, erlotinibe, adenosina, dantrolene, fingolimode, cilostazol, tizanidina, primidona, atazanavir, mitotano, ifosfamida, topotecana, morfina, donepezila, hidrocodona, ritonavir, lítio, rifampicina, diuréticos	Contraindicada: ergotamina, ergonovina, agonistas do receptor 5HT1, inibidores da monoamina oxidase, azul de metileno, bromocriptina, metilergonovina Grave: antidepressivos tricíclicos, os SSRI e os SNRI, mirtazapina, tramadol, erva-de-são-joão, palonosetrona, trazodona, fentanila, dolasetrona, granisetrona, ziprasidona, sibutramina, dasabuvir, buprenorfina, oxicodona
	Valproato de sódio		
Apresentações ³⁸	Comprimido ou cápsula 288 mg (equivalente a 250 mg ácido valproico). Comprimido 576 mg (equivalente a 500 mg ácido valproico). Solução oral ou xarope 57,614 mg/mL (equivalente a 50 mg de ácido valproico/mL)		

Continua > >

> > Continuação

Tabela 1.3			
Características dos fármacos utilizados na profilaxia e no tratamento da enxaqueca			
	Valproato de sódio		
Esquemas de administração ⁵⁰	<p>Dose inicial: 250 mg (ácido valproico) duas vezes por dia como comprimidos de liberação retardada ou 500 mg (ácido valproico) uma vez por dia como comprimido de liberação prolongada</p> <p>Dose de manutenção: após 1 semana na dose inicial pode-se aumentar a dosagem para 1 g por dia</p> <p>Nota: Não há evidência de benefício adicional com doses mais elevadas. Diminuir gradualmente a dose do medicamento ao descontinuar o uso devido ao risco de convulsão</p>		
Precauções ^{16,50,51}	<p>Deve ser monitorada a função hepática durante os 6 primeiros meses de tratamento, especialmente em hepatopatas, em menores de 3 anos, em pacientes com doenças metabólicas e degenerativas e nos pacientes em uso de outros anticonvulsivantes. Monitorar pacientes com pensamentos ou comportamentos suicidas. Diminuir a dose em idosos devido à maior sensibilidade, à sonolência, à perda de apetite e de peso</p>		
Contraindicações ^{16,50,51}	<p>Hipersensibilidade ao valproato de sódio ou ao ácido valproico. Doença hepática ativa, disfunção hepática significativa ou história familiar de hepatopatas. Encefalopatia hepática ou distúrbios no ciclo da ureia não diagnosticados. Porfiria. Gravidez</p>		

Continua > >

> > Continuação

Tabela 1.3			
Características dos fármacos utilizados na profilaxia e no tratamento da enxaqueca			
	Valproato de sódio		
Categoria de risco na gravidez (FDA) ⁵¹	Risco C		
Efeitos adversos ^{16,50,51}	<p>Comuns: alopecia, exantema, dor abdominal, obstipação, diarreia, indigestão, náuseas, vômitos, dores nas costas, amnésia, astenia, ataxia, vertigem, cefaleia, sonolência, tremor, distúrbios no pensamento, alterações do humor, bronquites, febre, ambliopia, visão embaçada, diplopia, doenças infecciosas, influenza</p> <p>Graves: hepatite e pancreatite fulminantes, trombocitopenia, síndromes mielodisplásicas, reações imunológicas com eosinofilia e sintomas sistêmicos, pancreatite, hiperamonemia e encefalopatia hiperamonêmica</p>		
Interação medicamentosa ^{50,51}	<p>Graves: aciclovir, fenitoína, carbamazepina, carbapenêmicos, álcool, clomipramina, colestiramina, eritromicina, Ginkgo biloba, lamotrigina, primidona, mefloquina, nortriptilina, oxcarbazepina, risperidona, orlistat, cisplatina, olanzapina, varfarina, topiramato</p>		

■ Referências

1. Stanfield CL. Fisiologia Humana com My Health Lab. 5ª ed. São Paulo: Pearson Education do Brasil; 2014. 944 p.
2. Schestatsky P. Definição, diagnóstico e tratamento da dor neuropática. *Rev HCPA*. 2008;28(3):177-87.
3. Hooten M, Thorson D, Bianco J, Bonte B, Clavel Jr A, Hora J, et al. Pain: Assessment, Non-Opioid Treatment Approaches and Opioid Management. 7th ed. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement. Atualizado em: set. 2016.
4. Organização Mundial da Saúde. WHO Normative Guidelines on Pain Management-Report of a Delphi Study to Determine the Need for Guidelines and to Identify the Number and Topics of Guidelines that Should be Developed by WHO. Geneva: WHO; 2007.
5. Burke A, Smyth EM, Fitzgerald GA. Analgesic-antipyretic agents; pharmacotherapy of gout. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 671-715.
6. Thomas JR, von Gunten CF. Pharmacologic therapies for pain. In: Von Roenn J, Paice J, Preodor M. Current diagnosis & treatment of pain. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 21-37.
7. Ong CKS, Lirk P, Tan CH, Seymour RA. An Evidence-Based Update on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clinical Medicine and Research*. 2007;5(1):19-34.
8. DynaMed Plus [Internet]. Record No. 114718, Migraine in adults. Ipswich (MA): EBSCO Information Services; 1995. Disponível em: <<http://www.dynamed.com/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=114718>>. Requer registro e senha de acesso. Atualizado em: 4 out 2016, acessado em: 27 fev. 2017.
9. Rosenquist EWK. Overview of the treatment of chronic non-cancer pain. UpToDate [internet]; 2016 Ago 15 Disponível em: <<http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-chronic-non-cancer-pain>>. Requer registro e senha de acesso. Acessado em: 27 fev. 2017.
10. Chang KL, Filligim R, Hurley RW, Schmidt S. Chronic pain management: nonpharmacological therapies for chronic pain. *FP Essentials*. 2015;432:21-6.
11. Wannmacher L. Analgésicos, antipiréticos e medicamento para alívio da enxaqueca. In: Ministério da Saúde; Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos; Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional 2010: RENAME 2010. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
12. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: Report on 100 cases. *Medicine*. 1961;40:1-30.
13. Porth CM, Kunert MP. Fisiopatologia. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 190-201.
14. Glatstein M, Scolnik D. Fever: to treat or not to treat? *World J Pediatr*. 2008;4:245-7.
15. Iwamoto R, Rodrigues Santos AL, Chavannes N, Reis R, Diehl JC. Considerations for an Access-Centered Design of the Fever Thermometer in Low-Resource Settings: A Literature Review. *JMIR Hum Factors*. 2017;4(1):e3.
16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [internet]. Clinical guideline [CG160]. Fever in under 5s: assessment and initial management. Londres: NICE; mai 2013 Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/cg160>>. Acessado em: 27 fev. 2017.
17. Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiologia médica. 11ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006. p. 889-900.
18. Murahovschi J. A criança com febre no consultório. *J Pediatr*. 2003 Jun;79(Suppl. 1):S55-S64.
19. Boletín AIS-COIME. Tratamiento de la fiebre en niños y niñas. Por un uso más razonado de antipiréticos y medios físicos. Matagalpa AIS-COIME (Nicaragua). mar 2009;40:8-9. Disponível em: <<http://www.aisnicaragua.net/download/boletines/boletin40.pdf>>. Acessado em: 27 fev. 2017.
20. Wannmacher L, Ferreira MBC. Tema 9. Febre: mitos que determinam condutas. Brasília: OPAS/OMS; 2004. 6 p. (OPAS. Uso racional de medicamentos: Temas selecionados).
21. Wright WF, Mackowiak PA. Fever of unknown origin. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 721-731.
22. Tolia J, Smith LG. Fever of Unknown Origin: Historical and Physical Clues to Making the Diagnosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2007;21(4):917-36.
23. Wannmacher L. Tema 8: Medicamentos de uso corrente no manejo de dor e febre. In: Ministério da Saúde; Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Uso Racional de Medicamentos: temas selecionados. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. p. 73-82. (MS. Série A).

24. Fields E, Chard J, Murphy MS, Richardson M. Guideline development group and technical team. Assessment and initial management of feverish illness in children younger than 5 years: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2013;346:f2866.
25. Pietrobon D, Striessnig J. Neurobiology of migraine. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4(5):386-98.
26. Buzzi MG, Moskowitz MA. Evidence for 5-HT_{1B/1D} receptors mediating the antimigraine effect of sumatriptan and dihydroergotamine. *Cephalalgia*. 1991 sep;11(4):165-8.
27. Uddman R, Edvinsson L, Ekman R, Kingman T, McCulloch J. Innervation of the feline cerebral vasculature by nerve fibres containing calcitonin gene-related peptide: trigeminal origin and co-existence with substance P. *Neurosci Lett*. 1985;62:131-136.
28. Moskowitz MA, Cutrer FM. Sumatriptan: a receptor-targeted treatment for migraine. *Annu Rev Med*. 1993;44:145-154.]
- 28a. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition; *Cephalalgia* 2018;38(1):1-211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>. Acessado em: 26 dez. 2018.
- 28b. Katsarava Z, Manack A, Yoon MS, et al. Chronic migraine: Classification and comparisons. *Cephalalgia*. 2011;31:520-529.
29. International Headache Society; Headache Classification Commites of the Internacional Headache. The International Classification of Headache Disorders. 3rd ed. (Beta version). Londres: International Headache Society; 2013. Disponível em: <<https://www.ichd-3.org/>>. Acessado em: 27 fev. 2017.
30. BMJ Best Practice [Internet]. Londres: BMJ Publishing Group Limited; 2017. Disponível em: <<http://bestpractice.bmj.com/info/>>. Requer registro e senha de acesso. Acessado em: 27 fev. 2017.
31. Wannmacher L. Tema 6: Tratamento de enxaqueca: escolhas racionais. In: Ministério da Saúde; Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Uso Racional de Medicamentos: temas selecionados. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. p. 51-61. (MS Série A.)
32. Wannmacher L, Ferreira MBC. Tema 8. Enxaqueca: mal antigo com roupagem nova. Brasília: OPAS/OMS; 2004. 6 p. (OPAS. Uso racional de medicamentos: Temas selecionados).
33. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Fei Y, Mehning M, Vertosick EA, et al. Acupuncture for the prevention of episodic migraine. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 jun; 6:Cd001218.
34. Cho ZH, Hwang SC, Wong EK, Son YD, Kang CK, Park TS, et al. Neural substrates, experimental evidences and functional hypothesis of acupuncture mechanisms. *Acta Neurol Scand*. 2006 jun;113(6):370-377.
35. Haag G, Diener H-C, May A, Meyer C, Morck H, Straube A, et al. Self-medication of migraine and tension-type headache: summary of the evidence-based recommendations of the Deutsche Migräne und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG), the Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), the Österreichische Kopfschmerzgesellschaft (ÖKSG) and the Schweizerische Kopfweggesellschaft (SKG). *J Headache Pain*. 2011;12(2):201-217.
36. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000;55(6):754-62.
37. Caumo W. Fármacos utilizados em Dor Crônica. In: Fuchs FD, Wannmacher L, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapia racional*. 4^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2014. p. 390-405.
- 37a. DGN/DMKG guideline on treatment of migraine attacks and prophylaxis of migraine and treatment option algorithm. 2018 Jan 31). HYPERLINK "<http://web.b.ebscohost.com/dynamed/detail?sid=96dd96c4-a103-4d0f-bcfc-ec254f0edd69%40pdc-sessmgr06&vid=4&expand=Aspirin&bdata=Jmxbmc9cHQYnImc2l0ZT1keW5hbWVklWxpdmUmc2NvcGU9c2l0ZQ%3d%3d>" \l "anchor=anc-943463582&AN=259237&db=dme" <http://web.b.ebscohost.com/dynamed/detail?sid=96dd96c4-a103-4d0f-bcfc-ec254f0edd69%40pdc-sessmgr06&vid=4&expand=Aspirin&bdata=Jmxbmc9cHQYnImc2l0ZT1keW5hbWVklWxpdmUmc2NvcGU9c2l0ZQ%3d%3d&anchor=anc-943463582&AN=259237&db=dme>. Acessado em: 20 dez. 2018.
38. Ministério da Saúde; Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2010: Renome 2010*. 7^a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
39. Ferreira SH. Peripheral analgesic sites of action of anti-inflammatory drugs. *Int J Clin Pract Suppl*. 2002 jul;128:2-10.

40. Schug SA, Manopas A. Update on the role of non-opioids for postoperative pain treatment. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2007 mar;21(1):15-30.
41. Smith HS. Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. *Pain Physician.* 2009;12:269-280.
42. Bonnefont J, Courade JP, Alloui A, Eschalié A. Antinociceptive mechanism of action of paracetamol. *Drugs.* 2003;63(Suppl. 2):1-4.
43. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KLT, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, et al. COX-3, a cyclooxygenase -1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002 Oct 15;99(21):13926-13931.
44. Simmons DL. Variants of cyclooxygenase-1 and their roles in medicine. *Thromb Res.* 2003;110:265-268.
45. Jasiecka A, Maślanka T, Jaroszewski JJ. Pharmacological characteristics of metamizole. *Pol J Vet Sci.* 2014 sep;17(1):207-214.
46. Schug SA, Goddard C. Recent advances in the pharmacological management of acute and chronic pain. *Ann Palliat Med.* 2014;3(4):263-75.
47. Ministério da Saúde; Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2008: RENAME 2006. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
48. Lee PT, Chao PK, Ou LC, Chuang JY, Lin YC, Chen SC, et al. Morphine drives internal ribosome entry site-mediated hnRNP K translation in neurons through opioid receptor-dependent signaling. *Nucleic Acids Res.* 2014;42(21):13012-25.
49. Lowe E, Hanchanale S, Hurlow A. Analgesic prescribing in palliative care. *Br J Hosp Med (Lond).* 2014 Dec;75(12):703-7.
50. Dynamed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services; 1995. Disponível em: <<http://www.dynamed.com>>. Requer registro e senha de acesso. Acessado em: 27 fev. 2017.
51. Micromedex® 2.0 [internet]. Greenwood Village:Truven Health Analytics; 2017. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com/>>. Requer registro e senha de acesso. Acessado em: 27 fev. 2017.
52. Wu CL, Liu SS. Neural blockade: Impact on outcome. In: Cousins and Bridenbaugh's Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Pain Medicine. 4th ed. Wolters Kluwer Health Adis (ESP); 2008:144-157.
53. Benseñor FEM, Cicarelli DD. Sedação e analgesia em terapia intensiva. *Rev Bras Anesthesiol.* 2003;53(5):680-93.
54. Siddall P, Cousins M. Introduction to pain mechanisms: Implications for neural blockade. In: Cousins M & Bridenbaugh P, editores. Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain. New York: Lippincott-Raven; 1998. p. 675-714.
55. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1.083, de 2 de outubro de 2012. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica. *Diário Oficial da União* 3 out 2012; Seção 1.
56. Ministério da Saúde; Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Capacitação para implantação dos serviços de clínica farmacêutica. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
57. Powell RA, Downing J, Ddungu H, Mwangi-Powell FN. Antecedente de Dor e Avaliação da Dor. In: Andreas Kopf & Nilesh B. Patel, editores. Guia para o Tratamento da Dor em Contextos de Poucos Recursos. Seattle: IASP Press; 2010. p. 65-80.



Cuidado Farmacêutico aos Pacientes em Uso de Anti-Inflamatórios e Medicamentos Utilizados no Tratamento da Artrite Reumatoide, Osteoartrite e Gota

Cristiane de Cássia Bergamaschi

Luciane Cruz Lopes

Tânia Regina Ferreira

Bruna Cipriano Almeida Barros

Mariana Del Grossi

Maria Carolina de Oliveira e Silva

Dominique Toti Oliveira

Edilma Maria de Albuquerque Vasconcelos

Miriam Sanches do Nascimento Silveira

Fernando Batain

Fisiopatologia do processo inflamatório

O processo inflamatório é a primeira defesa do organismo a um dano tecidual, um mecanismo de reação dos tecidos para que haja eliminação, neutralização e destruição da causa da agressão, restabelecendo a homeostase¹.

As respostas inflamatórias são caracterizadas por dor, vermelhidão, calor e edema, refletindo fenômenos vasculares, exsudativos e proliferativos. Elas podem ser desencadeadas em resposta a qualquer agente lesivo, como agente físico (queimadura, radiação ou trauma), biológico (microrganismos e reações imunológicas) ou químico. Este processo envolve uma complexa sequência de eventos bioquímicos e celulares, que compreendem extravasamento de fluidos, ativação enzimática, migração celular, liberação de mediadores, sensibilização, ativação de receptores e lise celular^{2,3}.

Uma vez detectada a lesão tissular, células sensoras liberam mediadores químicos (aminas vasoativas, peptídeos vasoativos, substâncias lipídicas, citocinas, produtos gerados pelo fator de necrose tumoral – TNF, metaloproteínases e outras enzimas líticas) e leucócitos que agem no endotélio promovendo vasodilatação, levando a um aumento do fluxo sanguíneo local, e portanto, causando calor e vermelhidão⁴.

Em seguida, ocorre uma redução da velocidade do fluxo sanguíneo (estase), especialmente ao longo da superfície de vasos sanguíneos pequenos, que juntamente com leucócitos expressam moléculas de adesão (selectinas e integrinas). O fluxo lentificado e as moléculas de adesão favorecem a marginação e o rolamento dos leucócitos na parede endotelial até encontrarem um espaço e passarem ao processo de transmigração (diapedese)⁵.

Por ação da fosfolipase A, enzima que hidrolisa fosfolipídios da membrana, o ácido araquidônico é liberado e servirá como substrato para vias enzimáticas, a das cicloxigenases (COX), que desencadeiam a síntese de prostanoídes e a via das lipoxigenases, responsável pela síntese dos leucotrienos (ação pró-inflamatória) e lipoxinas (ação anti-inflamatória)⁶⁻⁹.

Os neutrófilos, primeira linha de defesa, são atraídos por substâncias químicas (quimiotaxinas) liberadas pelo microrganismo agressor, por macrófagos, proteínas do complemento (C5a) ou quimiocinas e citocinas¹⁰. Esses leucócitos são capazes de englobar, matar e digerir o microrganismo, gerando produtos tóxicos do oxigênio e enzimas proteolíticas. Esses produtos, quando inadequadamente ativados, podem danificar os tecidos do próprio hospedeiro¹¹.

A produção excessiva de mediadores inflamatórios com uma resposta exacerbada a disparadores inflamatórios está correlacionada com a progressão da inflamação aguda à inflamação crônica em muitas doenças. A continuação do agente lesivo pode levar à cronificação do processo, com concomitante reparo tecidual, destruição, sinais de angiogênese e fibrose^{12,13}.

Princípios gerais do tratamento do processo inflamatório

Quando o processo inflamatório é autolimitado e localizado, utilizam-se apenas medidas não farmacológicas (sintomáticas) e analgésicos simples para o controle da dor. Quando o precursor do processo inflamatório for um microrganismo, é indicado o uso de antimicrobianos⁴.

No entanto, processo inflamatório com repercussão sistêmica, aguda ou crônica, pode exigir medidas para limitar diretamente a inflamação e evitar sintomas incapacitantes e danos, tais como deformidades teciduais ou perdas funcionais.

Para combater a inflamação existem diversos grupos farmacológicos que incluem inibidores de síntese de precursores que desencadeiam a cascata inflamatória até fármacos que bloqueiam a migração de leucócitos.

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINE) têm indicação em monoterapia quando o processo inflamatório é sintomático, de curta duração e o principal responsável pela dor inclui os metabólitos do ácido araquidônico¹⁴. Não são recomendados para dores leves e moderadas em geral, pois não têm efeito superior a um analgésico sem efeito anti-inflamatório (paracetamol, dipirona, ácido acetilsalicílico e ibuprofeno, em baixas doses). Não deveriam ser usados na forma injetável para tratamento de dores intensas, como as pós-operatórias ou quando o processo inflamatório se relacione com traumas (p. ex., a inflamação é importante para a reparação tecidual – fraturas) ou infecções (a inflamação atua como defesa do organismo e a terapia deve ser direcionada ao agente causal – antimicrobianos)⁴.

Os anti-inflamatórios esteroides, conhecidos como corticosteroides, sistêmicos ou tópicos, inibem várias etapas clínicas do processo inflamatório, tendo atividade imunossupressora. Esses fármacos são anti-inflamatórios eficazes, suplantando os AINE. Agudamente são bem tolerados, mas nas doenças inflamatórias crônicas os efeitos adversos graves limitam sua efetividade. Corticoterapia deve ficar restrita a situações nas quais se comprove eficácia ou para casos de falha terapêutica por agentes que gerem menos efeitos adversos¹⁵.

Fisiopatologia da artrite reumatoide

A artrite reumatoide é uma doença autoimune, inflamatória, sistêmica, crônica e progressiva, marcada pelo comprometimento da membrana sinovial das articulações periféricas (sinovite), podendo levar a destruição óssea e cartilaginosa. Por ser uma doença sistêmica, as manifestações clínicas podem ser articulares, bem como extra-articulares^{16,17}.

Estímulos do complexo maior de histocompatibilidade de linfócitos T expressam as moléculas de antígenos, resultando em proliferação das células T e B, estimulação da proliferação de vasos sanguíneos na membrana sinovial, acúmulo de células inflamatórias, proliferação de células sinoviais e desenvolvimento de *pannus*¹⁷.

A membrana sinovial produz mediadores induzidos pelas citocinas inflamatórias TNF- α e IL-1, IL-7, IL-17, que induzem a degradação da matriz da cartilagem e perda do osso subcondral^{18,19}. A degradação óssea é dirigida pelo osteoclasto e resulta em estimulação pelo receptor ativador do fator nuclear K- β induzida por IL-6 ou TNF- α ^{20,21}.

A maioria dos pacientes apresenta períodos de melhora e exacerbação dos sintomas articulares. Dentre os sinais clínicos gerais, o indivíduo pode apresentar febre, astenia, fadiga, mialgia e perda ponderal que antecedem ou acompanham o início das manifestações articulares¹⁶.

■ Princípios gerais do tratamento da artrite reumatoide

O tratamento da artrite reumatoide baseia-se no uso de AINE, corticosteroides, medicamentos modificadores da doença reumática (DMARD, da sigla em inglês) e medicamentos biológicos que modificam o curso da doença (DMARDb). Além da terapia medicamentosa, são usadas medidas educacionais e terapias psico-ocupacionais²².

A terapêutica do paciente deve variar conforme estágio, atividade e gravidade da doença. O tratamento deve ser considerado dinâmico, sendo constantemente reavaliado. Para pacientes sintomáticos, o tratamento inicial para o controle da dor e do processo inflamatório articular é o uso de anti-inflamatórios não hormonais, analgésicos comuns, associação com DMARD e, caso necessário, doses baixas de glicocorticoides²³.

Pacientes tratados precocemente com DMARD evoluem com melhores desfechos^{19,20}, por isso a necessidade de determinar a duração da doença, a fim de controlar precocemente o processo inflamatório intra-articular e prevenir a formação do *pannus* e a destruição da articulação acometida²⁴.

Após as mudanças dos critérios de classificação para artrite reumatoide em 2010²⁵, tornou-se possível o seu diagnóstico precoce e, assim, o rápido início da terapia com DMARD. Com o desenvolvimento dos DMARDb, o controle da progressão radiográfica articular melhorou substancialmente²⁶⁻²⁸. As recomendações internacionais para o tratamento de artrite reumatoide incluem DMARD para abordagem inicial, e o uso do DMARDb para pacientes que não tiveram respostas suficientemente eficazes^{29,30}.

Fisiopatologia da osteoartrite

A forma mais comum de doença articular é a osteoartrite, caracterizada por perda de cartilagem articular, remodelação de osso subcondral, formação de osteófitos, frouxidão ligamentar, enfraquecimento dos músculos periarticulares e espessamento da cápsula e membrana sinovial^{31,32}.

É uma doença complexa e de etiologia multifatorial, podendo ser considerada o produto da interação entre fatores sistêmicos e locais. A idade é um importante fator preditivo para o desenvolvimento da osteoartrite^{33,34}.

A inflamação desempenha um papel ativo na osteoartrite, os condrócitos produzem níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias, sendo os agentes primários a IL-1 e o TNF, que induzem as células sinoviais e o próprio condrócito a produzirem as metaloproteinases da matriz, que parecem iniciar o processo de degradação, sinovite e dor^{35,36}. Além disso, o estresse mecânico aumenta a produção de óxido nítrico, que promove apoptose de condrócitos e degeneração da matriz³⁷.

■ Princípios gerais do tratamento da osteoartrite

Os objetivos do tratamento são o controle da dor com mínimos efeitos adversos e a manutenção ou melhoria da mobilidade e da função da articulação. Deve envolver uma combinação de terapias não farmacológicas e farmacológicas aplicadas de forma adaptada para cada indivíduo³⁸.

A abordagem não farmacológica baseia-se no acesso à informação e educação, que consiste em fornecer ao paciente os conhecimentos necessários sobre a natureza da doença e os objetivos do tratamento para mudança de estilo de vida³⁹. Emagrecimento (se peso em excesso)⁴⁰ e um programa de exercícios físicos adequados que envolvam atividades aquáticas⁴¹, aeróbias, fortalecimento muscular e preservação da amplitude de movimento das articulações^{42,43} são algumas das abordagens recomendadas. Devido aos efeitos analgésicos, acupuntura, balneoterapia, intervenções biomecânicas, estimulação elétrica neuromuscular, estimulação elétrica transcutânea e terapias manuais são também recomendadas^{44,45}.

Glucosamina e sulfato de condroitina são suplementos alimentares comumente utilizados por pessoas com osteoartrite; no entanto, a recomendação para sua utilização é controversa, pois não demonstraram redução clínica significativa na dor ou na progressão do estreitamento do espaço articular na osteoartrite de joelho^{46,47}.

Paracetamol ou um AINE (tópico ou oral) é a terapia inicial para o alívio da dor da osteoartrite⁴⁸. Dentre os AINE, diclofenaco, por via oral, mostrou ser mais eficaz

para o tratamento da dor que ibuprofeno, naproxeno e celecoxibe (AINE frequentemente utilizados)⁴⁹.

Há que se destacar o risco de eventos adversos gastrointestinais e elevação de enzimas hepáticas com o uso do paracetamol⁵⁰, assim como o risco de dano gástrico e renal devido ao uso prolongado de AINE por via oral, principalmente na presença de comorbidades e uso concomitante com certos medicamentos^{51,52}. Inibidores da COX-2 foram desenvolvidos como alternativas mais seguras para pacientes com maior risco de úlcera péptica ou sangramento gastrointestinal; entretanto, deve-se medir seu uso considerando importantes efeitos adversos renais e cardiovasculares associados aos mesmos⁵².

Em caso de má resposta terapêutica aos medicamentos anteriores, os analgésicos opioides, como tramadol, podem ser utilizados⁵³. O uso de infiltração intra-articular com corticosteroides ou agentes viscosuplementadores (ácido hialurônico) mostra resultados contraditórios, mas pode ser útil, em particular no joelho, para exacerbações agudas de osteoartrite ou quando os AINE são contraindicados ou não tolerados, porém estudos que avaliam a efetividade destes agentes ainda são contraditórios^{54,55}. O procedimento cirúrgico é indicado para poucos casos, quando a articulação se encontra bastante danificada.

Fisiopatologia da gota

Gota é uma doença inflamatória e metabólica caracterizada por níveis elevados de ácido úrico no sangue (hiperuricemia) e deposição de cristais de urato monossódico no tecido articular e periarticular^{56,57}.

A hiperuricemia, que leva ao depósito de cristais de uratos, pode ser causada por super produção do ácido úrico ou deficiência da sua excreção, sendo classificada como primária ou secundária. A hiperuricemia primária por aumento da produção é mais rara, sendo encontrada em pacientes com doenças de depósitos de glicogênio e na Síndrome de Lesch-Nyhan, ocasionada pela deficiência de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferase (HPRT). Já a secundária, pode ocorrer devido a hábitos alimentares (ingestão excessiva de purinas e consumo excessivo de frutose), a causas hematológicas (distúrbios linfoproliferativos/mieloproliferativos e policitemia), ao uso de medicamentos (exemplo, varfarina e vitamina B12), ao consumo de drogas de abuso como o etanol, psoríase, obesidade e hipertriacilglicerolemia. A hiperuricemia secundária, por diminuição da excreção do ácido úrico, é a forma mais comum e pode ocorrer devido: a insuficiência renal; a hipertensão; ao uso de medicamentos, como a aspirina em baixas doses e diuréticos; ao consumo de drogas de abuso como o etanol; causas endócrinas-metabólicas como a acidose láctica, hiperparatireoidismo, cetose, hipotireoidismo, toxemia da gravidez e a obesidade*.

O ácido úrico é o produto final do metabolismo das purinas (adenina e guanina) que são bases nitrogenadas encontradas na composição dos nucleotídeos, sendo suas fontes de origem endógena e exógena. Como exemplo de fontes exógenas de purinas pode-se citar a carne, os frutos do mar e a cerveja. A maioria dos indi-

* DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): Serviços de Informação EBSCO. 1995 -. Registro No. 115215, Gota; [atualizado 2018 novembro 07]. Acessado em 20 de dez de 2018.

víduos com hiperuricemia é assintomática, mas quando a concentração máxima no sangue é ultrapassada, aumenta-se o risco de formação de cristais de urato. Se não tratada, a precipitação de cristais forma agregados cristalinos, causando manifestações clínicas clássicas conhecidas como “podagra ou tofo”, que é a inflamação na articulação do hallux⁶⁰.

Os monócitos e sinoviócitos fagocitam os cristais, que liberam radicais livres tóxicos, prostaglandinas e leucotrienos que contribuem para a inflamação do tecido e para quimiotaxia de mais neutrófilos. Esta atividade ativa o inflamossoma NALP3, que é um complexo proteico citoplasmático, e isto resulta na síntese de caspase-1, uma protease que catalisa a clivagem do pró-IL-1 β , tornando na sua forma ativa (IL-1 β), e na produção de várias outras citocinas, moléculas de adesão e fatores quimiotáticos que possuem papel na reação inflamatória da gota⁶¹. Essa via tem sido alvo das novas intervenções terapêuticas para a gota⁶².

Alguns fatores de risco que aumentam a probabilidade do desenvolvimento de gota são: obesidade, diabetes, hipertensão arterial, alto consumo de cerveja e outras bebidas alcoólicas, níveis séricos de ácido úrico que persistentemente elevados e a baixa adesão ao tratamento medicamentoso hipouricêmico^{56,57}.

As articulações, alvo típico da doença e ataques inflamatórios de gota, estão entre as mais dolorosas condições descritas⁶³. A gota e hiperuricemia podem também afetar os rins, causando nefrite intersticial crônica e formação de cálculos⁵⁷.

Existem diferentes tipos de gota, como a artrite gotosa (ataques recorrentes de inflamação articular e periarticular), a gota aguda (ataques agudos), a gota intercrítica (com intervalos assintomáticos entre as crises) e a gota tofácea crônica (em que há a formação de caroços firmes sob a pele, que podem ser visíveis e facilmente sentidos)^{56,57}.

Geralmente, a progressão da doença é longa e nem todos os pacientes com artrite gotosa aguda irão evoluir para a gota crônica⁵⁶. A doença apresenta sinais como: articulações rígidas e inchadas com nódulos subcutâneos que se assemelham à artrite reumatoide; resposta inflamatória granulomatosa em torno dos cristais de urato depositados, que implica na possível destruição do tecido articular; doença renal intersticial, glomerular e tubular; e urolitíase por ácido úrico^{56,57}.

■ Princípios gerais do tratamento da gota

O objetivo do tratamento é o alívio rápido dos sintomas e preservação da função do órgão afetado. Para atingir esse resultado é necessária uma visão holística da doença, incorporando a educação do paciente, orientações no estilo de vida e da alimentação, farmacoterapia adequada, identificação e gestão de comorbidades (como a síndrome metabólica e a doença renal)^{64,65}. Os objetivos em longo prazo são basicamente diminuir os riscos de crises recorrentes e a destruição crônica da articulação. O início precoce do tratamento está associado à rápida melhora da resposta clínica.

Embora ataques agudos normalmente se resolvam espontaneamente dentro de 1-2 semanas, o início precoce do tratamento é recomendado para acelerar a resolução dos sintomas. De uma maneira geral, em pacientes com dor leve a mo-

derada, é recomendado o uso de monoterapia com qualquer um dos seguintes medicamentos: colchicina (1-1,2 mg por via oral seguida por 0,5-0,6 mg 1 hora depois) dentro de 12-36 horas após o início da exacerbação; antiinflamatórios não-esteróides orais (AINEs) ou corticosteróides (prednisona \geq 0,5 mg / kg uma vez ao dia por 5-10 dias. Considerar a necessidade de usar corticosteróides injetáveis intramuscular em pacientes com envolvimento de 1-2 articulações e que não conseguem tomar medicação por via oral. Para dor severa, especialmente se a gota for poliarticular aguda ou envolvendo múltiplas articulações grandes, é indicada a terapia combinada: dose completa de colchicina mais um AINE ou dose completa de corticosteróides orais mais colchicina ou esteróides intra-articulares com qualquer outro tratamento. Bloqueadores de interleucina-1 podem ser considerados em pacientes com surto e refratários a outras terapias*.

O manejo em longo prazo inclui manutenção de dieta saudável, perda de peso, abandono do tabagismo, redução do consumo de bebida alcoólica, prática de exercícios físicos, manutenção de hidratação adequada, eletroacupuntura, terapia a laser e o uso de compressas de gelo para diminuir a dor, além de profilaxia medicamentosa. A excisão cirúrgica de tofos grandes pode ser útil para restaurar a função articular em pacientes com gota mal controlada. Os alimentos que devem ser evitados incluem: carnes ricas em purinas (vísceras de fígado, rim e pâncreas); alguns frutos do mar (como mariscos); além de refrigerantes contendo frutose^{70,71}.

Quando a doença está em curso podem existir ataques recorrentes de artrite e nesse caso, considerar o início da terapia de redução de uratos para evitar crises. O objetivo deste tratamento é reduzir o nível de ácido úrico abaixo de 6 mg/dL e prevenir a supersaturação e a formação de cristais. Recomenda-se para esta situação o tratamento de primeira linha com alopurinol, após 2 a 3 semanas seguintes ao episódio agudo, devido ao risco de recorrência ou prolongamento dos ataques pela rápida redução do nível de urato sérico⁷².

No início do tratamento farmacológico com alopurinol podem ocorrer ataques agudos de gota, o que pode ser necessário a sua associação com colchicina ou AINE, exceto se o alopurinol estiver sendo administrado juntamente com agentes uricosúricos, como a probenecida⁷².

Caso o alopurinol não seja tolerado, a probenecida deve ser considerada. Anteriormente à escolha da probenecida é necessário realizar uma coleta de urina de 24 horas para a análise de ácido úrico. Se este exceder 800 mg em 24 horas, este fármaco é contraindicado, pois pode aumentar o risco de nefrolitíase. A probenecida não é eficaz em pacientes com insuficiência renal⁷³.

Há evidência de efetividade e segurança no tratamento da gota com os seguintes fármacos: alopurinol, probenecida, colchicina, naproxeno, ibuprofeno, meloxicam, dexametasona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona e triancinolona^{70,73}.

*DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): Serviços de Informação EBSCO. 1995 -. Registro No. 115215, Gota; [atualizado 2018 novembro 07]. Acessado em 20 de dez de 2018.

Grupos farmacológicos

■ Anti-inflamatórios não esteroides (AINE)

Os AINE são um grupo de fármacos quimicamente diferentes que possuem propriedades terapêuticas similares, como ação analgésica, antipirética e anti-inflamatória^{3,76}. A sua ação terapêutica ocorre devido à inibição das enzimas COX-1 e COX-2, que reduzem a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas^{5,75}. Os AINE constituem a primeira linha de tratamento para quadros inflamatórios agudos, com episódios de curta duração, cujo agente causal se relaciona com a formação de prostanoídes⁷¹.

Uma lesão celular pode induzir a ativação da fosfolipase A2 (PLA2), que por sua vez libera o ácido araquidônico presente na membrana celular para o citoplasma. A partir daí o ácido araquidônico participa de duas vias metabólicas: lipoxigenase e COX. Na via da lipoxigenase ocorre a produção dos leucotrienos, que aumentam a permeabilidade vascular e fazem a quimiotaxia dos leucócitos. As reações mediadas pela COX a partir do ácido araquidônico produzem prostaglandina H₂, que é então convertida a prostaglandina, prostaciclina e tromboxano^{5,76}.

A COX-1 é denominada constitutiva, tendo função fisiológica na manutenção da integridade da mucosa gastrointestinal, agregação plaquetária e modulação do fluxo plasmático renal. Em contrapartida, a COX-2 é uma enzima de expressão induzível por mediadores pró-inflamatórios; sendo fonte importante de prostaglandinas relacionadas a inflamação e febre^{7,77} (Figura 2.1).

Todos os AINE têm eficácia anti-inflamatória similar, mas podem gerar respostas individuais distintas. Em pacientes que não respondem a um tipo de AINE pode-se substituir por outro, considerando a molécula precursora do subgrupo. Como a eficácia é similar, a escolha baseia-se em critérios de toxicidade relativa, conveniência na administração, custo e experiência no uso⁷⁸.

Os AINE em geral apresentam toxicidade gastrointestinal, renal e cardiovascular. Os inibidores da COX-2 apresentam menos efeitos adversos no trato gastrointestinal, mas as mesmas toxicidades renais que os AINE não seletivos^{79,80}. Os inibidores seletivos de COX-2 estão associados ao aumento do risco de eventos cardiovasculares, apesar de muitos AINE tradicionais também o apresentarem⁸¹. Naproxeno e celecoxibe estão menos associados a risco de eventos cardiovasculares⁷⁵.

■ Anti-inflamatórios esteroides

Os anti-inflamatórios esteroides são utilizados por sua ação imunossupressora e anti-inflamatória em processos agudos ou crônicos. Embora apresentem efeitos adversos graves, para uso sistêmico agudo qualquer agente pode ser administrado, pois raramente os efeitos indesejáveis irão se manifestar.

Corticosteroides de duração intermediária são de escolha para tratamento sistêmico de longa duração, por exemplo: prednisona, prednisolona ou metiprednisolona podem ser empregadas em dias alternados (têm duração entre 12-36 h), pela manhã, em baixas doses, gerando menor supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal⁷⁵. O uso de corticoterapia tópica é indicado em afecções respiratórias (asma, principalmente), dermatológicas e oftalmológicas, com menor risco de interferência no eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal e desencadeamento de efeitos adversos.

O uso de corticosteroides na artrite reumatoide é controverso. Geralmente atuam como medicamento adjuvante aos DMARD, pois seu efeito é mais rápido, além de atuarem sinergicamente a este grupo de fármacos, por inibição de mecanismos relacionados à migração do leucócito e à liberação de fatores quimiotáticos. Esses fármacos são de terceira linha no tratamento da gota. A administração intra-articular nos casos de osteoartrite também é terceira opção no tratamento⁷⁸. No uso por longo prazo, recomenda-se a suplementação de cálcio e vitamina D e a avaliação anual ou semestral da densidade óssea.

Os corticosteroides atravessam a membrana celular facilmente e entram no citoplasma, onde se ligam ao receptor específico (receptor de glicocorticoide – RG), cuja alteração conformacional, devido à ligação com o corticoide, permite sua entrada no núcleo celular, no qual regula a ativação e supressão de diferentes genes de alguns mediadores da inflamação, como citocinas, COX-2 e moléculas de adesão^{76,77} (Figura 2.1).

Uma das proteínas que tem sua expressão estimulada pelo corticosteroide é a lipocortina-2, que por sua vez inibe a PLA2, impedindo a liberação de ácido araquidônico para o citoplasma, diminuindo a produção de prostaglandinas e sua ação inflamatória. Além disso, ocorre a diminuição da COX-2, sem alterar a expressão da COX-1; minimizando a inflamação sem limitar a ação citoprotetora oriunda da COX-1^{77,82}.

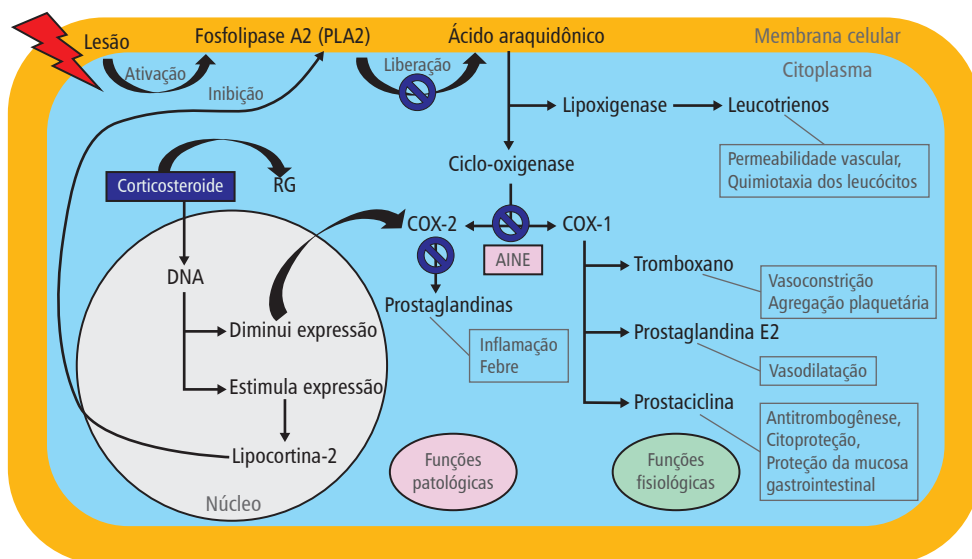


FIGURA 2.1. Mecanismo de ação dos anti-inflamatórios não esteroides e corticosteroides.

■ Medicamentos modificadores de doenças reumáticas (DMARD) e adjuvantes

O uso deste grupo de fármacos não se restringe à reumatologia, sendo empregados em doença inflamatória de natureza autoimune crônica e progressiva que implicam danos irreparáveis aos órgãos-alvo. Os DMARD têm como característica a latência prolongada variando entre 1 e 3 meses, sugerindo mecanismo de ação imunorregulatório¹⁵.

A terapia com DMARD deve ser contínua visando à remissão da doença, com risco de recorrência ou rebote da doença de base, caso o tratamento seja interrompido.

Os DMARD devem ser utilizados em quadros de gota moderada a grave que não respondem ao tratamento de primeira linha (AINE). No tratamento da artrite reumatoide são os fármacos de eleição como monoterapia em primeira linha. Os DMARD convencionais como metotrexato, sulfassalazina e hidroxicloroquina são eficazes na estabilização da função articular, sendo o metotrexato o mais utilizado⁷⁷. Hidroxicloroquina é considerada menos eficaz que os demais.

Os mecanismos de ação dos DMARD convencionais são diversos e ainda não estão bem esclarecidos. Acredita-se que a hidroxicloroquina faz a supressão da resposta do linfócito T aos mitógenos, inibe a quimiotaxia dos leucócitos, estabiliza as enzimas lipossomais, e inibe a síntese de DNA e RNA. O metotrexato, por sua vez, tem como principal mecanismo de ação a inibição das enzimas dependentes do folato, causando seu acúmulo intracelular e consequentemente a liberação de adenosina, que é um potente inibidor da inflamação. O mecanismo de ação da sulfassalazina ainda é um assunto controverso, as possíveis explicações são a supressão da resposta de linfócito T, inibição da proliferação de linfócitos B e inibição da liberação de citocinas inflamatórias^{75,83}.

Se o DMARD não fizer efeito em até 3 meses, deve-se escolher outro DMARD para ser adicionado ao esquema terapêutico. Se o quadro clínico for mais grave, deve-se utilizar os DMARDb combinados aos tradicionais. O uso prolongado de DMARD deve ser cuidadosamente avaliado, devido à toxicidade⁸⁴.

Dentre os DMARD biológicos, pode-se citar os inibidores de TNF- α (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe), inibidor da ativação dos linfócitos T (abatacepte), infliximabe, rituximabe e tocilizumabe^{81,82} (Tabela 2.1).

A monoterapia com metotrexato pode ser tentada primeiramente e um DMARDb deverá ser adicionado somente se necessário. Raramente, um agente biológico pode ser iniciado como monoterapia, mas os benefícios e os riscos devem ser cuidadosamente considerados individualmente para cada paciente, antes de iniciar o tratamento^{15,75}.

Tabela 2.1
Mecanismo de ação dos DMARD biológicos

Medicamento	Mecanismo de ação
Abatacepte	Inibe a via de coestimulação e ativação dos linfócitos T
Adalimumabe	Liga-se aos receptores do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) na superfície celular, causando sua inibição
Certolizumabe pegol	Liga-se às formas solúvel e transmembrana do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), causando sua inibição
Etanercepte	Liga-se à forma solúvel do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e ao TNF- α ligado à superfície celular, causando sua inibição
Golimumabe	Liga-se às formas solúvel e transmembrana do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), causando sua inibição
Rituximabe	Liga-se aos marcadores CD20 na superfície celular dos linfócitos B, provocando sua destruição
Tocilizumabe	Inibe a sinalização mediada pelos receptores de interleucina-6 (IL-6)

Acompanhamento farmacoterapêutico na gota

Há diferentes métodos utilizados para o acompanhamento farmacoterapêutico do paciente, sendo que a maioria deriva do método clínico desenvolvido por Weed e cols. (1971), que se baseia na identificação dos problemas de saúde e no desenvolvimento de um plano de cuidado farmacêutico^{85,86}.

A proposta do cuidado deve ser a mais objetiva possível, de tal forma a facilitar o trabalho do farmacêutico e estimular o paciente como o principal agente de sua própria saúde. O acompanhamento farmacoterapêutico proposto para o paciente com gota inclui a identificação do paciente, dos medicamentos utilizados e o plano de cuidado farmacêutico.

No formulário do Quadro 2.1 são obtidas informações que possibilitam a caracterização sociodemográfica e clínica do paciente e suas principais queixas. Uma vez que o tratamento da gota consiste no uso do medicamento e controle da dieta, a coleta destas informações é fundamental para o acompanhamento do paciente.

Quadro 2.1 Formulário 1 – Identificação do paciente			
Dados sociodemográficos			
Nome:			
Sexo:	Idade:	Telefone:	
Endereço: n°			
Apto:	Bairro:	Cidade:	Estado:
Estado civil	Grau de escolaridade:		
Profissão:			
Quantas pessoas moram com ele?			
Hábitos de consumo ⁸⁵			
Bebidas alcoólicas: () sim () não. Consumo diário:			
Frutos do mar: () sim () não. Consumo semanal:			
Sardinhas, anchovas: () sim () não. Consumo semanal:			
Ingesta de carne vermelha: () sim () não. Consumo semanal:			
Ingesta de carnes de aves: () sim () não. Consumo semanal:			
Ingesta de miúdos (rím, fígado): () sim () não. Consumo semanal:			
Legumes (feijão, soja, ervilha): () sim () não. Consumo semanal:			
Outros vegetais ricos em purina: ()sim () não. Consumo semanal:			
Outros:			
Dados antropométricos			
Peso (kg):		Altura (cm):	
IMC (kg/m ²):		Circunferência da cintura (cm):	
Histórico da gota			
Tempo (início, duração e frequência dos sintomas):			
Localização (área afetada):			
A doença está controlada: () sim () não			

Continua >>

>> Continuação

<div style="text-align: right;">Quadro 2.1</div> <div style="text-align: center;">Formulário 1 – Identificação do paciente</div>	
Queixas do paciente (descrição dos sintomas):	
Fatores que agravam ou aliviam os sintomas:	
Outros sintomas associados com o problema de saúde:	
Outras doenças	
Diabetes () sim () não	
Hipertensão () sim () não	
Dislipidemia () sim () não	
Síndrome metabólica () sim () não	
Doença renal () sim () não	
Outras:	

O formulário 2 (Quadro 2.2) propõe a coleta de informações a respeito dos medicamentos a fim de identificar sua forma de utilização pelo paciente e verificar a causa de possíveis resultados negativos associados ao seu uso, a exemplo da falha terapêutica, efeito adverso e de problemas relacionados a intolerância e não adesão ao tratamento.

<p>Quadro 2.2</p> <p>Formulário 2 – Medicamentos utilizados*</p>	
Medicamento	
Quem prescreveu:	
Princípio ativo:	
Problema de saúde que trata:	
Posologia usada:	
Posologia prescrita:	
Data de início:	final:
Forma de administração:	
Dificuldade em tomar esse medicamento:	
Quantas vezes, nos últimos 7 dias, deixou de tomar este medicamento:	
Faz uso do medicamento na mesma hora, todos os dias:	
Motivos pelo qual deixa de usar o medicamento (p. ex., quando se sente bem ou quando se sente mal, etc.):	
Percepção de efetividade (o que paciente acha do efeito do medicamento):	
Percepção de segurança (alguma reação indesejável):	
* Anotar estas informações para cada um dos medicamentos que o paciente utiliza.	

Durante a coleta das informações, o farmacêutico deve fazer com que o paciente conheça a sua doença e a importância de seu tratamento. A síntese destas

informações deve permitir conhecer os sintomas, sinais e parâmetros de efetividade e segurança de cada medicamento utilizado pelo paciente. Em seguida, prossegue-se com o plano de atuação do acompanhamento farmacoterapêutico.

■ Cuidado farmacêutico

O plano de atuação compreende as medidas de efetividade e segurança do tratamento, considerando valores e preferências do paciente. Os objetivos do tratamento da gota são aliviar a dor, abreviar a duração da inflamação durante um episódio agudo, prevenir episódios futuros e evitar lesões nas articulações. O tratamento apropriado pode suprimir os surtos de gota e suas recorrências e prevenir consequências da doença em longo prazo. A baixa efetividade do tratamento pode estar relacionada ao uso de medicamentos inadequados e/ou dieta com elevado teor de bases púricas. Os objetivos terapêuticos em longo prazo são prevenir os ataques recorrentes e a destruição crônica da articulação⁸⁴.

Quanto antes o tratamento for iniciado, melhor a resposta clínica⁸⁴. Portanto, quando pelo menos um destes objetivos não foi alcançado, o farmacêutico deve proceder à busca de possíveis falhas relacionadas à terapia farmacológica, e para isso pode se valer de vários instrumentos.

O farmacêutico poderá propor ao paciente uma sequência de encontros para auxiliá-lo a avaliar se os objetivos terapêuticos estão sendo alcançados e identificar possíveis problemas relacionados à efetividade e segurança no uso dos medicamentos (Formulário 3) (Tabela 2.2)⁶⁶. Para isso, o número de encontros com o paciente e os intervalos entre eles devem ficar a critério do farmacêutico clínico, pois depende da condição clínica de cada paciente.

Tabela 2.2 Formulário 3. Medidas clínicas e laboratoriais de efetividade no uso dos medicamentos para a gota			
Variáveis para controle	1º encontro - data	2º encontro - data	3º encontro - data
Melhora/piora de sintomas reportados			
Aumento/redução na frequência das crises agudas e recorrentes			
Níveis de ácido úrico*			
Regressão da podagra e do tofo**			
Exames de função hepática			
Exames de função renal			

*Devem estar abaixo de 7 mg/dL em homens e 6 mg/dL em mulheres³⁴. Nos pacientes em uso de agentes redutores do ácido úrico (alopurinol e colchicina), deve haver o acompanhamento dos níveis de ácido úrico a cada 1 a 3 meses inicialmente e então a cada 6 meses (nível-alvo < 6 mg/dL⁶⁰). **Podagra é uma inflamação intensa na articulação no primeiro dedo do pé. Tofos são nódulos subcutâneos duros que podem estar presentes ao longo da superfície do extensor da articulação avaliados por exame físico, visual e radiografia. Neste caso, devem-se obter níveis de ácido úrico preferencialmente < 5 mg/dL.

Deve-se estar atento a algumas questões relacionadas como uso dos medicamentos para gota

1. A gota é um processo inflamatório e usualmente tratada com altas doses de AINE. O uso prolongado de AINE, colchicina e alopurinol aumenta a possibilidade da ocorrência de efeitos adversos. Por estes motivos, o paciente deve ser orientado da importância do acompanhamento médico para a realização de hemograma completo e exames das funções renal e hepática, que devem ser obtidos a cada 3 a 6 meses⁷⁵.
2. Ao iniciar o tratamento com o alopurinol, o paciente deve ser minuciosamente monitorado para a síndrome de hipersensibilidade (eosinofilia, dermatite e insuficiência multissistêmica)⁷⁵.
3. O uso da colchicina em longo prazo pode estar associado com a neuromiopia⁷⁵.
4. Não é indicado o uso de ácido acetilsalicílico, pois pode elevar a concentração de urato no plasma⁷⁵.
5. Colchicina poderá ser utilizada quando houver contraindicações para o uso de AINE, porém sua utilização deve se limitar devido aos efeitos adversos, como diarreia e vômitos. Uma alternativa consiste no uso de corticosteroides⁷⁵.
6. À medida que as doses de um medicamento se aproximam das doses máximas, aumentam as possibilidades das reações adversas. Por este motivo todas as doses devem ser averiguadas.

As recomendações a respeito da dieta também podem ajudar o paciente a controlar a doença, sendo as principais descritas a seguir:

1. controle do peso corporal, pois este fator pode estar relacionado com os altos níveis de ácido úrico no sangue;
2. recomendar buscar um nutricionista ou médico para que seja estabelecida uma dieta apropriada;
3. informar que longos períodos em jejum e dieta muito restritiva podem aumentar os níveis de ácido úrico e piorar a gota;
4. reforçar que o paciente deve hidratar-se, tomando dez a 12 copos de 250 mL/dia, principalmente se tiver cálculos renais decorrentes da elevação do ácido úrico. A água ajuda a eliminar os cristais;
5. café e chá podem ser tomados, mas deve-se limitar a quantidade de bebida alcoólica, principalmente o vinho e a cerveja, pois pode aumentar os níveis de ácido úrico e desencadear um episódio de gota.

Para a avaliação de segurança o farmacêutico deve fazer a caracterização do paciente (idade, sexo, gestação, presença de comorbidades, histórico de alergias ou sensibilidades a fármacos); dos medicamentos utilizados (dose, frequência, duração de tratamento, automedicação, efeitos adversos, interações com outros fármacos/alimentos/bebidas). O detalhamento destas informações deve direcionar as ações do acompanhamento farmacêutico, visto que por meio destas será possível conhecer os resultados esperados do tratamento e os possíveis problemas que estão ou poderão estar relacionados a ele.

Quando houver suspeita de uma reação adversa a medicamento (RAM), rara ou não, pode-se realizar uma notificação espontânea (ou voluntária) através dos canais de comunicação das agências que regulam o setor farmacêutico no país. Para notificar uma RAM junto à Anvisa é necessário acessar o endereço eletrônico do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA) (<http://portal.anvisa.gov.br/notivisa>, acessado em 14 abr 2019) Na aba cadastro, selecionar a opção desejada (instituição, profissional liberal ou cidadão) e preencher o formulário *online*.

A identificação de resultados negativos relacionados ao processo terapêutico é fundamental para que o farmacêutico possa desenvolver um plano de intervenções que possa implicar na melhora da qualidade de vida do usuário. O Quadro 2.3 descreve possíveis problemas relacionados com os medicamentos que podem ajudar na identificação de problemas associados à efetividade e/ou segurança no uso dos medicamentos.

Quadro 2.3	
Lista de problemas relacionados com a farmacoterapia	
Seleção e prescrição	
<ul style="list-style-type: none">• Medicamento não recomendado ou contraindicado• Medicamento sem indicação clínica• Doses inadequadas• Forma farmacêutica ou via de administração inadequada• Frequência ou horários de administração inadequados• Duração do tratamento inadequada ou ausente• Interação medicamentosa• Condição clínica não tratada• Necessidade de medicamento adicional• Outros problemas de seleção e prescrição	
Administração e adesão ao tratamento	
<ul style="list-style-type: none">• Omissão ou redução de doses pelo paciente ou cuidador• Adição de doses pelo paciente ou cuidador• Técnica de administração incorreta• Frequência ou horário de administração incorreto• Duração do tratamento incorreta• Continuação indevida do medicamento pelo paciente• Paciente não iniciou o tratamento• Uso abusivo do medicamento• Outros problemas de administração ou adesão não especificados	
Dispensação ou manipulação	
<ul style="list-style-type: none">• Medicamento incorreto• Dose incorreta• Forma farmacêutica incorreta• Duplicidade terapêutica entre prescrições• Desvio de qualidade aparente• Uso de medicamento vencido• Outros problemas relacionados à qualidade	

Continua >>

>> Continuação

<p>Quadro 2.3</p> <p>Lista de problemas relacionados com a farmacoterapia</p>
<p>Monitoração de parâmetros</p> <ul style="list-style-type: none"> • Necessidade de monitoramento laboratorial • Necessidade de automonitoramento
<p>Não efetividade do tratamento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamento não efetivo com causa identificada • Tratamento não efetivo sem causa definida
<p>Reação adversa a medicamento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reação adversa dose-dependente (tipo A) • Reação alérgica ou idiossincrática (tipo B) • Reação por exposição crônica ao medicamento (tipo C) • Reação retardada/teratogênese (tipo D) • Efeitos de descontinuação de um medicamento (tipo E) • Reação adversa não especificada <p>Fonte: adaptação de Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Capacitação para Implantação dos Serviços de Clínica Farmacêutica/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 308 p. il. (Cuidado farmacêutico na atenção básica; caderno 2) p. 118-119.</p>

As intervenções farmacêuticas podem estar focadas na educação em saúde e no aconselhamento do paciente, no monitoramento de parâmetros clínicos e laboratoriais, alterações diretas na terapia. Para facilitar o entendimento das intervenções farmacêuticas, o Quadro 2.4 descreve uma lista com a especificação de cada categoria, conforme as possíveis situações encontradas.

<p>Quadro 2.4</p> <p>Lista de intervenções farmacêuticas</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Orientações sobre os tratamentos medicamentosos de forma geral • Orientações sobre os tratamentos não farmacológicos • Recomendação para realização de exame laboratorial • Recomendação e treinamento para automonitoramento • Orientações sobre a necessidade de um novo medicamento • Orientações sobre a suspensão ou retirada de medicamento • Orientações sobre a substituição de medicamento • Alteração de forma farmacêutica ou via de administração • Alteração do esquema posológico (esta intervenção pode ser feita sem consultar o prescritor, caso não tenha sido especificado o horário de administração na receita) • Encaminhamento a outros profissionais da saúde • Outros encaminhamentos não especificados <p>Fonte: Adaptação de Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Capacitação para Implantação dos Serviços de Clínica Farmacêutica/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 308 p. il. (Cuidado farmacêutico na atenção básica; caderno 2) p. 118-119.</p>

Em todo esse processo do cuidado farmacêutico, é importante estimular o paciente a manter um estilo de vida saudável e reforçar a importância do acompanhamento médico periódico e o risco da automedicação (Tabelas 2.3 a 2.7).

Tabela 2.3 Descrição dos medicamentos anti-inflamatórios não esteroides			
	Ibuprofeno	Naproxeno	Meloxicam
Apresentações ⁶⁷	Comprimidos de 200 mg, 300 mg e 600 mg; Suspensão oral de 50 mg/mL (gotas)	Comprimidos de 250 mg e 500 mg	Comprimidos de 7,5 e 15 mg; Suspensão oral de 7,5 mg/5 mL
Esquemas de administração para tratamento de gota ^{67,78,80}	200 a 800 mg, por via oral, a cada 6 a 8 horas. Dose máxima: 3.200 mg/dia	Inicialmente 750 mg para gota aguda. Para controle da doença 250 mg a cada 8 horas	Gota aguda: 7,5 a 15 mg, por via oral 1 vez/dia, durante 10 a 14 dias
Precauções ^{78,86}	<p>Em casos de insuficiência renal, iniciar com a menor dose recomendada, monitorar o paciente e reduzir a dose se necessário.</p> <p>Uso com cautela nos casos de: doenças cardiovasculares, história de ulceração, perfuração ou sangramento gastrointestinal, hipertensão, insuficiência renal, insuficiência hepática, idosos</p>	<p>Em casos de insuficiência hepática deve-se iniciar com a menor dose recomendada.</p> <p>Uso com cautela nos casos de: doenças cardiovasculares, idosos, história de ulceração, perfuração ou sangramento gastrointestinal, história de reação anafilática, distúrbios de coagulação, insuficiência hepática</p>	<p>Uso com cautela em pacientes com fatores conhecidos ou de risco para doenças cardiovasculares, devido ao risco de eventos trombóticos, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Podem ocorrer, também, principalmente em pacientes idosos, eventos adversos gastrointestinais graves e potencialmente fatais, como ulceração, sangramento ou perfuração do estômago ou intestino. Podem ocorrer reações anafiláticas, anemia e broncoespasmo associado a asma preexistente.</p> <p>Risco de distúrbios de coagulação, podendo haver inibição da agregação plaquetária e prolongamento do tempo de sangramento, caso haja não se recomenda o uso concomitante com sulfonato de poliestireno de sódio. Não utilizar como substituto de corticosteroides ou em caso de insuficiência de corticosteroides. Pode ocorrer desidratação, atraso reversível de ovulação, não sendo recomendado em casos de infertilidade. Pode ocorrer retenção de fluidos ou insuficiência cardíaca, além de edema periférico, risco de toxicidade e lesão renal.</p>

Continua >>

> > Continuação

Tabela 2.3 Descrição dos medicamentos anti-inflamatórios não esteroides			
	Ibuprofeno	Naproxeno	Meloxicam
Precauções ^{78,86}			Também podem ocorrer reações hepáticas, incluindo icterícia e hepatite fulminante fatal, necrose hepática e insuficiência hepática. Risco de desenvolvimento ou agravamento de hipertensão. Risco de necrose intestinal, possivelmente fatal, com o uso concomitante de sorbitol e de sulfonato sódico de poliestireno. Risco aumentado de toxicidade e lesão hepática em casos de disfunção hepática. A longa duração da terapia aumenta o risco de hemorragia gastrointestinal potencialmente fatal, ulceração, perfuração. Deve-se evitar o uso em pacientes grávidas durante o terceiro trimestre devido ao risco de encerramento prematuro do canal arterial. Em pacientes com insuficiência renal aumenta-se o risco de toxicidade ou lesão renal. Também podem ocorrer reações cutâneas potencialmente fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. Fumar ou fazer uso de álcool aumentam o risco de hemorragia gastrointestinal potencialmente fatal, ulceração ou perfuração
Contraindicações ^{78,80}	Hipersensibilidade aos anti-inflamatórios não esteroides; ulceração péptica ou sangramento gastrointestinal ativos	Hipersensibilidade aos anti-inflamatórios não esteroides; insuficiência renal	Presença de asma, urticária ou reações do tipo alérgicas após tomar ácido acetilsalicílico ou outros AINE; presença de reações anafiláticas graves ou fatais; revascularização do miocárdio, tratamento de dor perioperatória; hipersensibilidade ao meloxicam

Continua > >

> > Continuação

Tabela 2.3 Descrição dos medicamentos anti-inflamatórios não esteroides				
	Ibuprofeno	Naproxeno	Meloxicam	
Categoria de risco na gravidez (FDA) ^{78,67}	C (1º e 2º trimestre); D (3º trimestre)	C.	C.	
Efeitos adversos ^{78,86}	<p>Frequentes (3 a 9%): exantema, azia, náusea, tontura, dor de cabeça (1 a 3%), vômito (1 a 3%)</p> <p>Graves (menos de 1%): insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, infarto do miocárdio, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, hemorragia, perfuração ou úlcera gastrointestinal, pancreatite, agranulocitose, anemia aplásica ou hemolítica, hepatite, icterícia, reação anafilática, perda auditiva, depressão</p>	<p>Frequentes (3 a 9%): edema, equimose, prurido, exantema, dores abdominais, constipação, azia, náusea, tontura, dor de cabeça, sonolência, ototoxicidade, zumbido, dispneia</p> <p>Graves (menos de 1%): insuficiência cardíaca congestiva, vasculite, eritema multiforme, dermatite esfoliativa generalizada, síndrome de Stevens-Johnson, hemorragia, perfuração ou úlcera gastrointestinal, doença inflamatória intestinal, pancreatite, agranulocitose, anemia aplásica ou hemolítica, trombocitopenia, trombose, hepatite, icterícia, insuficiência hepática, reação anafilática, convulsão, insuficiência renal, edema pulmonar</p>	<p>Comum: edema (0,6 a 4,5%); dor abdominal (1,9 a 4,7%), obstipação (0, % a 2,6%), diarreia (1,9 a 7,8%), flatulência (3,2%), indigestão (3,8 a 9,5%), náusea (2,4 a 7,2%), vômitos; tontura (1,1 para 3,8%), cefaleia (2,4 para 8,3%); infecção respiratória superior (até 8,3%); febre</p> <p>Graves: angina (menos que 2%), insuficiência cardíaca congestiva (menos que 2%), hipertensão (menos que 2%), enfarte do miocárdio (menos que 2%), trombose; eritema multiforme, eritoderma, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica; hemorragia gastrointestinal (menos que 2%), perfuração gastrointestinal, úlcera gastrointestinal (menos que 2%), doença inflamatória do trato digestivo (menos 2%); anemia (até 4,1%), diminuição da agregação de plaquetas, desordem purpúrica (menos de 2%); hepatite (menos que 2%), icterícia, insuficiência hepática; reação anafilatoide; reação de hipersensibilidade (menos de 2%); acidente vascular cerebral; nefrite intersticial, insuficiência renal (menos de 2%); asma (menos que 2%), broncoespasmo (menos que 2%), dispneia (menos de 2%)</p> <p>Outros: angioedema (menos de 2%)</p>	

Continua > >

> > Continuação

Tabela 2.3 Descrição dos medicamentos anti-inflamatórios não esteroides			
	Ibuprofeno	Naproxeno	Meloxicam
Interação medicamentosa*56	Contraindicada: cetorolaco Grave: ciclosporina, venlafaxina, heparina, clopidogrel, ginkgo, metotrexato, tacrolimo, sibutramina, duloxetina, ticlopidina, abciximabe, prasugrel, tirofibana, proteína C, fondaparinux, anagrelida, rivaroxabana, pentoxifilina, dipiridamol, apixabana, cilostazol, dabigatrana, pemetrexede	Contraindicada: cetorolaco Grave: ciclosporina, varfarina, venlafaxina, heparina, clopidogrel, ginkgo, tacrolimo, sibutramina, duloxetina, ticlopidina, prasugrel, metotrexato, tirofibana, proteína C, fondaparinux, anagrelida, rivaroxabana, pentoxifilina, ácido acetilsalicílico, dipiridamol, apixabana, cilostazol, dabigatrana, pemetrexede, erlotinibe	Contraindicada: cetorolaco Grave: ciclosporina, clopidogrel, venlafaxina, milnaciprana, HBPM, ISRS, tracolimus, ginkgo, duloxetina, prasugrel, desirudina, ticlopidina, sibutramina, lepirudina, gossypium, eptifibatide, tirofibana, proteína C, fondaparinux, anagrelida, metotrexato, abciximabe, bivalirudina, dipiridamol, heparina, apixabana, metotrexato, pentoxifilina, cilostazol, pemetrexede, erlotinibe, dabigatrana e rivaroxabana

Tabela 2.4 Descrição dos medicamentos anti-inflamatórios esteroides					
	Dexametasona	Metilprednisolona	Prednisolona	Triancinolona	Betametasona
Apresentações ⁶⁷	Comprimido 4 mg; creme 0,1% (acetato); colírio 0,1%; elixir de 0,1 mg/mL; solução injetável de 4 mg/mL	Pó para solução injetável 40 mg, 125 mg e 500 mg	Solução oral 4,02 mg/mL (equivalente a 3 mg do fármaco) e 1,34 mg/mL (equivalente a 1 mg do fármaco)	Comprimidos de 5 e 20 mg	Comprimidos de 4 mg; Suspensão injetável de acetonido de triancinolona em 10 e 40 mg/mL; aerossol de acetonido de triancinolona microcristalina em 100 µg/pulverização calibrada; suspensão injetável de hexacetonido de triancinolona microcristalina em 5 e 20 mg/mL
Esquemas de administração para tratamento de gota ^{76,67}	0,75 a 9 mg/dia (varia a dose dependendo da resposta do paciente)	4 a 48 mg/dia	5 a 60 mg/dia (varia a dose dependendo da resposta do paciente)	40 mg, por via intr-articular em dose única	Solução oral de 0,6 mg/5 mL; suspensão injetável de 3 mg/mL de fosfato dissódico de betametasona e 3 mg/mL de acetato de betametasona; creme, gel, loção e pomada a 0,05% de dipropionato de betametasona; creme, loção e pomada a 0,1% de betametasona; espuma a 0,12% de valerato de betametasona; creme, loção, pomada e suspensão tópica com 0,05% de betametasona e clotrimazol a 1, 1, 0,005 e 0,005%, respectivamente
					0,6 a 7,2 mg/dia, por via oral (varia a dose de acordo com a resposta do paciente); Injeção intra-articular ou em tecido mole de 3 a 6 mg/0,5 a 1 mL a cada 3 dias durante 1 semana. Para loção, gel, creme e pomada, aplica-se na área afetada 1 ou 2 vezes/dia. Dose máxima de 50 g ou 50 mL, não utilizar por mais de 2 semanas

Continua >>

> > Continuação

Tabela 2.4 Descrição dos medicamentos anti-inflamatórios esteroides					
	Dexametasona	Metilprednisolona	Prednisolona	Prednisona	Triancinolona
Precauções ^{78,80}	Utilizar com cautela nos casos de: doença cardiovascular, doenças gastrointestinais, insuficiência hepática, história de reação anafilática, infecções, sarcoma de Kaposi, tuberculose, miopatia, osteoporose, tendência psicótica, insuficiência renal	Ajuste de dose deve ser considerado em casos de estresse em pacientes dependentes de corticosteroides. Utilizar com cautela nos casos de: hipotireoidismo, gastrointestinais, infecções, insuficiência hepática, miastenia grave, osteoporose, glaucoma, tendências psicóticas, insuficiência renal, tuberculose, vacinação com vírus vivo ou atenuado, hipertensão arterial	Utilizar com cautela nos casos de: insuficiência hepática, tendências psicóticas, distúrbios gastrointestinais, hipertensão, hipotireoidismo, miastenia grave, infecções, osteoporose, insuficiência renal, tuberculose	Idosos: iniciar com a menor dose recomendada. Pacientes com hipotireoidismo precisam de uma dose maior. Utilizar com cautela nos casos de: história de reação anafilática, insuficiência hepática, doenças cardiovasculares, doenças gastrointestinais, glaucoma, hipertensão, infarto do miocárdio, insuficiência renal, tuberculose	Uso cauteloso em caso de cirrose, diverticulite, hipotireoidismo, hipertensão, miastenia grave, herpes simples ocular, osteoporose, úlcera péptica, gravidez, tendências psicóticas, insuficiência renal, colite ulcerosa e infecções sistêmicas não tratadas
					Betametasona
					Pode ocorrer dermatite alérgica de contato; supressão do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal reversível, com o potencial de insuficiência glucocorticosteroide; pode ocorrer síndrome de Cushing, hiperglicemia, glicosúria, prejuízo de crescimento e desenvolvimento em pacientes pediátricos no caso de uso prolongado; possíveis eventos graves, como infarto da medula espinal, paraplegia, tetraplegia, cegueira cortical, acidente vascular cerebral, convulsões, lesão do nervo, edema cerebral com injeção de corticoide epidural; hipertensão intracraniana com corticosteroides tópicos
Contraindicações ⁷⁸	Hipersensibilidade à dexametasona; infecções oculares ou periculares; infecções fúngicas; glaucoma; malária cerebral	Hipersensibilidade à metilprednisolona; infecções fúngicas	Infecções fúngicas	Hipersensibilidade à prednisona; infecções fúngicas; malária cerebral	Infecções fúngicas sistêmicas; hipersensibilidade à triancinolona

Continua > >

> > Continuação

Tabela 2.4 Descrição dos medicamentos anti-inflamatórios esteroides					
	Dexametasona	Metilprednisolona	Prednisolona	Triancinolona	Betametasona
Categoria de risco na gravidez (FDA) ^{78,86}	C	C	D	C	C
Efeitos adversos ^{78,86}	Frequentes: hipertensão (13%), deficiência na cicatrização, síndrome de Cushing, visão anormal (9%), catarata, edema da conjuntiva (5%), aumento da pressão intraocular, depressão, euforia, tuberculose Graves: cardiomiopatia, hiperglicemia, insuficiência adrenocortical, osteoporose, aumento da pressão intracraniana, convulsão, glaucoma, tuberculose	Frequentes: hipertensão, deficiência na cicatrização, distúrbios gastrointestinais, úlcera péptica, infecções, fraqueza muscular, catarata, depressão, euforia Graves: insuficiência cardíaca congestiva, bradicardia sinusal, hiperglicemia, insuficiência adrenocortical, osteoporose, aumento da pressão intracraniana, convulsão, glaucoma, tuberculose	Frequentes: retenção de líquidos, hipertensão, acne, equimose, hiperglicemia, fraqueza muscular, osteoporose, dor de cabeça, catarata, glaucoma, distúrbios psicóticos Graves: insuficiência cardíaca congestiva, embolia, síncope, deficiência na cicatrização, síndrome de Cushing, hipocalcemia, hipocalcemia, perfuração gastrointestinal, pancreatite, reação anafilática, convulsão, glaucoma, transtornos psicóticos, edema pulmonar	Comum: hipertensão; condição da pele, atrofia da pele, cicatrização da pele prejudicada; síndrome de Cushing, diminuição do crescimento corporal; transtorno do trato gastrointestinal, perda de apetite; osteoporose; depressão, euforia Grave: hiperglicemia, insuficiência adrenocortical primária; catarata, glaucoma; tuberculose pulmonar	Comum: hipertensão; condição da pele, atrofia, eritema (menos de 1%), foliculite (menos de 1%), O/E - vesículas na pele (menos de 1%), prurido da pele (menos de 1%), pungente de pele (0,4%); depressão, euforia Grave: síndrome de Cushing, hiperglicemia, hipocortisolismo secundário; osteoporose; acidente vascular cerebral, infarto da medula espinal, lesão do nervo, paraplegia, aumento da pressão intracraniana, apreensão, tetraplegia; catarata, cegueira cortical, glaucoma; tuberculose pulmonar

Continua > >

> > Continuação

Tabela 2.4 Descrição dos medicamentos anti-inflamatórios esteroides					
	Dexametasona	Metilprednisolona	Prednisolona	Prednisona	Triancinolona
Interação medicamentosa *66	Contraindicada: Vacina contra rotavírus Grave: praziquantel, nifedipino, itraconazol, talidomida, sunitinibe, ritonavir, telaprevir, insulina, nimodipino, claritromicina, imatinibe, lapatinibe, abacimabe, nevirapina, esteroides sistêmicos, apixabana, topotecana, fosamprenavir, dasatinibe, ivabradina, donepezila, clozapina, darunavir, primidona, mitotano, carbamazepina, efavirenz, enzalutamida, ticagrelor, rivaroxabana, aldesleucina, boceprevir, vincristina, nilotinibe	Contraindicada: Vacina contra rotavírus Grave: itraconazol, telaprevir, esteroides sistêmicos, aldesleucina	Contraindicada: Vacina contra rotavírus. Grave: itraconazol, sorafenibe, asparaginase, ritonavir, insulina, nilotinibe, abacimabe, esteróide sistêmico, darunavir, apixabana, donepezila, mitotano, carbamazepina, aldesleucina	Contraindicada: vacina contra rotavírus. Grave: nifedipino, itraconazol, lopinavir, gatifloxacino, ritonavir, telaprevir, insulina, nilotinibe, anticorpos monoclonais, esteroides sistêmicos, darunavir, apixabana, donepezila, clozapina, mitotano, carbamazepina, asparaginase, aldesleucina	Contraindicada: vacina de rotavírus. Grave: itraconazol, darunavir, ritonavir, siltuximabe, carbamazepina e aldesleucina
	Contraindicada: rotavírus. Grave: itraconazol, bupropiona e aldesleucina				

Tabela 2.5 Descrição dos DMARD convencionais				
	Hidroxicloroquina	Metotrexato	Sulfassalazina	
Apresentações ⁷¹	Comprimido de 400 mg	Comprimido de 2,5 mg; ampola de 2 e 20 mL contendo 25 mg/mL	Comprimido de 500 mg	
Esquemas de administração para tratamento de gota ^{65,69,71,80}	Tratamento inicial: 400 a 600 mg uma vez ao dia de 4 a 12 semanas Tratamento prolongado: 200 a 400 mg uma vez ao dia	Tratamento inicial: 7,5 mg injetável uma vez por semana. Ajuste de dose deve ser feito gradualmente sem exceder 20 mg/semana. Quando for trocar do oral para o injetável, considerar as diferenças na biodisponibilidade	Tratamento inicial: 500 a 1.000 mg por dia. Dose máxima diária de 3000 mg por dia	
Precauções ^{69,80}	Utilizar com cautela nos casos de: psoríase, dermatite, porfiria, insuficiência hepática, etilismo, pacientes com deficiência na enzima glucose-6-fosfato desidrogenase	Redução na dose deve ser feita nos casos de: insuficiência renal, pacientes idosos, ascite, derrame pleural Utilizar com cautela nos casos de: possibilidade de gravidez, síndrome de Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, diarreia, estomatite ulcerativa, pacientes obesos, diabetes, doenças pulmonares, infecções, tratamento com radiação ultravioleta em pacientes com psoríase	Redução na dose deve ser feita nos casos de insuficiência renal Utilizar com cautela nos casos de: asma, discrasias sanguíneas, desidratação, alveolite fibrosante, deficiência na enzima glicose-6-fosfato desidrogenase, reações de hipersensibilidade prévia, infecções	
Contraindicações ^{69,80}	Hipersensibilidade à hidroxicloroquina, uso prolongado em crianças, mudanças na retina e no campo visual durante o tratamento prévio com hidroxicloroquina	Insuficiência hepática, etilismo, período de lactação, hipersensibilidade ao metotrexato, síndromes de imunodeficiências, discrasia sanguínea, gravidez, vacinas com vírus vivo	Hipersensibilidade à sulfassalazina ou seus metabólitos (sulfonamidas ou salicilatos), obstrução intestinal ou urinária, porfiria	
Categoria de risco na gravidez (FDA) ^{69,80}	D	X	B	

Continua > >

> > Continuação

Tabela 2.5 Descrição dos DMARD convencionais			
	Hidroxicloroquina	Metotrexato	Sulfassalazina
Efeitos adversos ^{70,81}	Frequentes: desordens na córnea Graves: <i>torsades de pointes</i> , agranulocitose, anemia aplástica, leucopenia, trombocitopenia, falência hepática fulminante, miopatia induzida por fármaco, neuropatia, convulsão, retinopatia, perda auditiva, angioedema	Frequentes: alopecia, fotossensibilidade, dor abdominal, diarreia, indigestão, náusea, estomatite, vômito, trombocitopenia, dor de cabeça, bronquite, nasofaringite Graves: desordens tromboembólicas, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica, agranulocitose, anemia aplástica, leucopenia, pancitopenia, cirrose, fibrose hepática, hepatite, reação anafilática, infecção, encefalopatia, convulsão, falência renal, pneumonia	Frequentes: prurido, dor abdominal, indigestão, perda de apetite, náusea, estomatite, vômito, tontura, dor de cabeça, febre Graves: miocardite, síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica, agranulocitose, anemia aplástica, aplasia de eritrócitos, falência hepática fulminante, reações de hipersensibilidade prévia, lúpus eritematoso sistêmico, desordens renais, infertilidade masculina, pneumonia, sepsse
Interação medicamentosa ^{*80}	Grave: amiodarona	Contraindicado: vacina contra rotavírus Grave: leflunomida, indometacina, nimesulida, triantereno, flurbiprofeno, esomeprazol, varfarina, dipirona, amoxicilina, diclofenaco, omeprazol, hidrato de cloral, tamoxifeno, hidroclorotiazida, cetoprofeno, dantrolene, tenoxicam, penicilina, fenitoína, ibuprofeno, aspirina, teriflunomida, pantoprazol, doxiciclina, ticarcilina, ceforolaco, tegafur, rabeprazol, asparaginase, fenilbutazona, naproxeno, etodolaco, probenecida, dexlansoprazol, pirimetamina, fenoprofeno, piroxicam	Grave: riluzol, mercaptopurina, topotecana

Tabela 2.6 Descrição dos DMARD biológicos						
	Abatacepte	Adalimumabe	Certolizumabe pegol	Etanercepte	Golimumabe	Rituximabe
apresentações ⁷⁰	Frasco-ampola de 250 mg	Seringa de 40 mg	Seringa de 200 mg/mL	Frasco-ampola de 25 e 50 mg	Seringa de 50 mg	Frasco-ampola de 50 mL contendo 10 mg/mL
Esquemas de administração para tratamento de gota ^{65,69,71,80}	Intravenoso: 500 mg (peso corporal até 60 kg), 750 mg (peso corporal de 60 a 100 kg) e 1.000 mg (peso corporal acima de 100 kg) durante 30 minutos, uma vez ao mês Subcutâneo: 125 mg uma vez por semana	Subcutâneo: 40 mg a cada 2 semanas para pacientes recebendo terapia concomitante com metotrexato. Para paciente em monoterapia utilizar 40 mg/semana	Subcutâneo: Iniciar com 400 mg e depois repetir após 2 e 4 semanas, a partir do primeiro mês utilizar 200 mg a cada 2 semanas ou 400 mg uma vez ao mês	Subcutâneo: 50 mg uma vez por semana	Terapia concomitante com metotrexato: 2 mg/kg infusão intravenosa por 30 minutos uma vez por mês (nos 2 primeiros meses) e depois a cada 2 meses	Terapia concomitante com metotrexato: 1.000 mg infusão intravenosa uma vez a cada 2 semanas (no primeiro mês), e depois uma vez a cada 24 semanas (dependendo da avaliação médica, porém não mais frequente que 16 semanas)
						Subcutâneo: 162 mg (peso corporal até 100 kg) a cada 2 semanas, ou semanalmente (peso corporal maior que 100 kg) Intravenoso: 4 mg/kg em infusão de 1 hora uma vez ao mês, dependendo da resposta clínica aumentar para 8 mg/kg
Precauções ^{70,80}	Utilizar com cautela nos casos de: hepatite, reações de hipersensibilidade prévia, infecções, tuberculose	Utilizar com cautela nos casos de: pacientes idosos e pediátricos, doença de Crohn, colite ulcerativa, hepatite, tuberculose	Utilizar com cautela nos casos de: doença de Crohn, colite ulcerativa, infecção, tuberculose, insuficiência cardíaca congestiva, pacientes idosos, hepatite, reações de hipersensibilidade prévia	Utilizar com cautela nos casos de: pacientes pediátricos, doença de Crohn, colite ulcerativa, infecção, tuberculose, insuficiência cardíaca congestiva, hepatite, reações de hipersensibilidade prévia, insuficiência cardíaca congestiva, doença de Crohn, colite ulcerativa, reações de hipersensibilidade prévia	Utilizar com cautela nos casos de: hepatite, quimioterapia, angina, arritmia cardíaca, pacientes idosos, doenças respiratórias	Utilizar com cautela nos casos de: tuberculose, pacientes idosos, reações de hipersensibilidade prévia

> > Continuação

Tabela 2.6 Descrição dos DMARD biológicos							
	Abatacepte	Adalimumabe	Certolizumabe pegol	Etanercepte	Golimumabe	Rituximabe	Tocilizumabe
Contraindicações ^{70,80}	Terapia concomitante com outros DMARD biológicos, vacinas com vírus vivos	Vacinas com vírus vivos, infecções	Terapia concomitante com outros DMARD biológicos, pacientes pediátricos	Terapia concomitante com outros DMARD biológicos, sepse, vacinas com vírus vivos	Terapia concomitante com outros DMARD biológicos, infecção, vacinas com vírus vivos ou atenuados	Infecções, vacinas com vírus vivos	Terapia concomitante com outros DMARD biológicos, infecções, neutropenia e trombocitopenia severa, hipersensibilidade ao tocilizumabe, vacinas com vírus vivos, insuficiência hepática
Categoria de risco na gravidez (FDA) ^{70,80}	C	B	B	B	B	C	C
Efeitos adversos ^{70,80}	Frequentes: náusea, doenças infecciosas, dor de cabeça, infecções no trato urinário, nasofaringite, infecções no trato respiratório superior	Frequentes: dor no local da injeção, reação no local da injeção, desenvolvimento de anticorpo para adalimumabe, dor de cabeça, sinusite, infecções no trato respiratório superior	Frequentes: artralgia, infecção no trato urinário, infecção no trato respiratório superior	Frequentes: reação no local da injeção, rinite, infecção no trato respiratório superior	Frequentes: hipertensão, reação no local da injeção, infecção, tontura, parestesia, bronquite, sinusite, infecção no trato respiratório superior	Frequentes: hipotensão, edema periférico, sudorese noturna, prurido, dor abdominal, diarreia, náusea, vômito, anemia, artralgia, mialgia, astenia, tontura, dor de cabeça, neuropatia sensorial, rinite, febre, infecção	Frequentes: hipertensão, reações no local da injeção, diarreia, dor abdominal, tontura, dor de cabeça, nasofaringite, reação de infusão

Continua > >

> > Continuação

Tabela 2.6 Descrição dos DMARD biológicos							
	Abatacepte	Adalimumabe	Certolizumabe pegol	Etanercepte	Golimumabe	Rituximabe	Tocilizumabe
Efeitos adversos ^{70,80}	Graves: celulite, sepse, pielonefrite aguda, pneumonia, câncer	Graves: insuficiência cardíaca congestiva, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, agranulocitose, anemia aplásica, eritrocitose, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia, falência hepática, reação anafilática, câncer, reação de hipersensibilidade, linfoma de célula T, pneumonia, tuberculose, doenças infecciosas	Graves: disritmia cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca hipertensiva, infarto do miocárdio, derrame do pericárdio, pericardite, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, urticária, obstrução intestinal, citopenia, reações de hipersensibilidade, lúpus eritematoso, linfoma, infecções, convulsão, risco de suicídio, síndrome nefrótica, falência renal, tuberculose, câncer	Graves: insuficiência cardíaca congestiva, eritema multiforme, melanoma, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, anemia, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia, hepatite autoimune, câncer, reações de hipersensibilidade, linfoma de célula T, síndrome de Guillain-Barré, esclerose múltipla, convulsão, neurite óptica, pneumonia, tuberculose	Graves: insuficiência cardíaca congestiva, câncer, lúpus eritematoso induzido por fármaco, tuberculose, síndrome de Guillain-Barré, neurite óptica, pneumonia	Graves: disritmia cardíaca, choque cardiogênico, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, arritmia supraventricular, taquicardia supraventricular, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, obstrução intestinal, perfuração gastrointestinal, anemia, citopenia, neutropenia, trombocitopenia, hepatite, insuficiência hepática, reação de infusão, dispnéia, pneumonia, fibrose pulmonar, angioedema	Graves: perfuração gastrointestinal, plaquetopenia, neutropenia, reação anafilática, infecção no trato respiratório superior, câncer, infecções
Interação medicamentosa ^{*80}	Grave: etanercepte, adalimumabe, infliximabe, golimumabe	Grave: abatacepte, sirolimo, ciclosporina, tacrolimo	Graves: vacinas com vírus vivo	Grave: abatacepte, ciclofosfamida	Grave: abatacepte	Contraindicado: vacina contra rotavírus Grave: cisplatina, rituximabe	Grave: infliximabe

Tabela 2.7 Descrição dos medicamentos utilizados no tratamento de gota				
	Alopurinol	Probenecida	Colchicina	
Apresentações ^{65,70}	Comprimidos de 100 e 300 mg; Solução injetável intravenosa de alopurinol sódico com 500 mg de alopurinol	Comprimidos de 500 mg; Comprimidos revestidos de 500 mg; Comprimidos de 500 mg de probenecida e 0,5 mg de colchicina	Comprimidos de 0,6 mg; Comprimidos de 500 mg de probenecida e 0,5 mg de colchicina	
Esquemas de administração para tratamento de gota ^{67,68,71}	<p>Gota leve: 100 a 300 mg/dia, por via oral em dose única ou, dividida em 2 ou 3 vezes/dia</p> <p>Gota moderada a grave: 400 a 600 mg/dia, por via oral em dose única ou, dividida em 2 ou 3 vezes/dia. A dose máxima é de 800 mg/dia</p>	<p>Profilaxia de hiperuricemia, inicial: 250 mg, por via oral, 2 vezes/dia, durante 1 semana</p> <p>Profilaxia de hiperuricemia, manutenção: 500 mg, por via oral, 2 vezes/dia. Se os sintomas persistirem ou, se em 24 horas a excreção de urato for abaixo de 700 mg, aumenta-se mais 500 mg a cada 4 semanas, conforme o tolerado. A dose máxima é de 2.000 mg/dia</p>	<p>Gota: 1,2 mg, por via oral, no primeiro sinal de um surto, seguido de 0,6 mg após 1 hora. A dose máxima durante 1 hora é de 1,8 mg.</p> <p>Profilaxia de gota: 0,6 mg, por via oral, 1 ou 2 vezes/dia. A dose máxima é de 1,2 mg/dia</p>	
Precauções ⁶⁶	<p>Hepática: doença hepática; acompanhamento preconizado;</p> <p>Imunológica: pode ocorrer reação alérgica; descontinuar ao primeiro sinal</p> <p>Renal: uso com cautela em pacientes com função renal diminuída ou excreção deficiente de urato, devido a risco de agravamento da condição; recomenda-se monitoramento e ajuste de dose</p>	<p>Em caso de insuficiência renal conhecida, o uso concomitante com penicilinas não é recomendado. Pode ocorrer a exacerbação da gota; úlcera péptica; insuficiência renal; Hematúria, cólica renal, dor costovertebral, e formação de pedras de ácido úrico podem ocorrer em pacientes artríticos</p>	<p>Hematológica: discrasias sanguíneas, incluindo mielossupressão, leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, pancytopenia e anemia aplásica, necessitando a interrupção ou descontinuação da dose</p> <p>Hepática: doença hepática grave; redução da frequência de dosagem e do tratamento recomendado; insuficiência hepática crônica aumenta o risco de toxicidade do fármaco</p> <p>Musculoesquelética: toxicidade neuromuscular e rabdomiólise especialmente em pacientes com disfunção renal e em idosos; a interrupção ou descontinuação da dose pode ser necessária</p>	

Continua >

> > Continuação

Tabela 2.7 Descrição dos medicamentos utilizados no tratamento de gota			
	Alopurinol	Probenecida	Colchicina
Precauções ⁶⁶			Renal: em pacientes com insuficiência renal grave ou em fase terminal da doença renal com necessidade de diálise, deve-se reduzir a frequência da dose e do tratamento sugerido; acompanhamento preconizado; insuficiência renal ligeira ou moderada aumenta o risco de efeitos adversos; a monitoração é recomendada e a redução da dose pode ser necessária Outras: morte com <i>overdose</i> acidental ou intencional; o uso concomitante com inibidores do CYP3A4 ou da p-glicoproteína deve ser evitado; se necessário, considerar a redução da dose e monitorar a toxicidade
Contraindicações ⁶⁵	Uso concomitante com didanosina; hipersensibilidade ao alopurinol	Uso em casos de discrasias sanguíneas, ataque agudo gotoso, hipersensibilidade à probenecida ou presença de pedras de ácido úrico nos rins. Uso em crianças menores de 2 anos de idade. Uso concomitante com salicilatos em pequenas ou grandes doses	Uso concomitante de p-glicoproteína ou fortes inibidores do CYP3A4, incluindo todos os inibidores da protease fosamprenavir, exceto em doentes com insuficiência hepática ou renal. Risco de vida e toxicidade fatal em pacientes com insuficiência renal e hepática
Categoria de risco na gravidez (FDA) ⁶⁵	C	B	C

Continua > >

> > Continuação

Tabela 2.7 Descrição dos medicamentos utilizados no tratamento de gota			
	Allopurinol	Probenecida	Colchicina
Efeitos adversos ⁵⁶	<p>Comum: erupção maculopapular, prurido (menos de 1%)</p> <p>Grave: <i>rash</i> (menos de 1%), síndrome de Stevens-Johnson (menos de 1%), necrólise epidérmica tóxica (menos de 1%); agranulocitose, anemia aplástica, eosinofilia, mielossupressão, trombocitopenia (0,6%); hepatite granulomatosa (menos de 1%), necrose hepática (menos de 1%), hepatotoxicidade; reação de hipersensibilidade; insuficiência renal (menos de 1%)</p>	<p>Grave: síndrome de Stevens-Johnson; anemia aplástica, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia; necrose hepática; anafilaxia, reação de hipersensibilidade; síndrome nefrótica (raro)</p>	<p>Comum: diarreia (dose elevada, 77%; de baixa dose, 23%), náusea (dose elevada, 17%; de baixa dose, 4%), vômitos (17%)</p> <p>Grave: mielodepressão</p>
Interação medicamentosas ⁶⁵	<p>Contraindicada: didanosina.</p> <p>Grave: azatioprina, ciclofosfamida, captopril, enalapril, tegafur e mercaptopurina</p>	<p>Contraindicada: cetorolaco</p> <p>Grave: doripenem, zalcitabina, deferiprona, citaloqram e metotrexato</p>	<p>Contraindicada: cetoconazol, verapamil, diltiazem, ritonavir, ciclosporina, claritromicina, sunitinibe, eritromicina, nelfinavir, nefazodona, saquinavir, darunavir, inibidores seletivos da p-glicoproteína, tipranavir, telitromicina, nilotinibe, indinavir, itraconazol, atazanavir, lopinavir e boceprevir</p> <p>Grave: amprenavir, fluconazol, sinvastatina, genfibrozila, aprepitanto, atorvastatina, fenofibrato, interferon alfa-2A, pitavastatina, lovastatina, pravastatina, reserpina e tacrolimus</p>

■ Referências

1. Janeway Junior CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. The front line of host defense. 5th ed. New York: Garland Science; 2001.
2. Savill J, Dransfield I, Gregory C, Haslett C. A blast from the past: clearance of apoptotic cells regulates immune responses. *Nature reviews Immunology*. 2002;2(12):965-75.
3. Becker EL. Chemotactic factors of inflammation. *Trends in Pharmacological Sciences*. 1983;4(5):223-225.
4. Fuchs FD, Wannanher L. *Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 4^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
5. Carvalho WA, Lemonica L. Mecanismos Celulares e Moleculares da Dor Inflamatória. Modulação Periférica e Avanços Terapêuticos. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2000;48(2):265-280.
6. Samuelsson B, Granstrom E, Green K, Hamberg M, Hammarstrom P. Prostaglandins. *Ann Rev Biochem*. 1975;44:669-694.
7. Carvalho WA. Mecanismos de ação de drogas antiinflamatórias não-esteroides: II. Ações analgésicas, antiinflamatórias e antipiréticas. *Folha Médica*. 1990;100:111-122.
8. Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontology* 2000. 1997;14:112-43.
9. Gewirtz AT, Collier-Hyams LS, Young AN, Kucharzik T, Guilford WJ, Parkinson JF, et al. Lipoxin a4 analogs attenuate induction of intestinal epithelial proinflammatory gene expression and reduce the severity of dextran sodium sulfate-induced colitis. *Journal of Immunology*. 2002;168(10):5260-7.
10. Cruvinel WM, Mesquita Junior D, Araújo JAP, Catelan TTT, Souza AWS, Silva NP, et al. Sistema Imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2010;50(4):434-61.
11. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303(5663):1532-5.
12. Serhan CN. Systems approach to inflammation resolution: identification of novel anti-inflammatory and pro-resolving mediators. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2009;7(Suppl. 1):44-8.
13. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):428-35.
14. Howard PA, Delafontaine P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(4):519-25.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional (Rename 2010). Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
16. Schett G, Gravallese E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Rheumatology*. 2012;8(11):656-64.
17. Pap T, Muller-Ladner U, Gay RE, Gay S. Fibroblast biology: role of synovial fibroblasts in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research*. 2000;2(5):361-7.
18. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1987;30(11):1205-13.
19. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376(9746):1094-108.
20. Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, Karlson EW. Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *The American journal of medicine*. 2006;119(6):503.e1-9.
21. Smolen JS, Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nature reviews Drug Discovery*. 2003;2(6):473-488.
22. Silvestri T, Pulsatelli L, Dolzani P, Frizziero L, Facchini A, Meliconi R. In vivo expression of inflammatory cytokine receptors in the joint compartments of patients with arthritis. *Rheumatology International*. 2006;26(4):360-8.
23. Laurindo IMM, Ximenes AC, Lima FAC, Pinheiro GRC, Batistella LR, Bertolo MB. Artrite reumatoide: diagnóstico e tratamento. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2004;44(6):435-442.
24. Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Kelley WN, editores. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2005. p. 996-1042.
25. Breedveld FC, Kalden JR. Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004;63(6):627-33.

26. Goldring SR, Goldring MB. The role of cytokines in cartilage matrix degeneration in osteoarthritis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2004;(Suppl. 427):S27-36.
27. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(9):2569-81.
28. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, van de Laar MA, Westhovens R, van Denderen JC, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1997;350(9074):309-18.
29. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2012;64(5):625-39.
30. van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, Albertsson K, Ernestam S, Petersson IF, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet*. 2012;379(9827):1712-20.
31. Pereira D, Peleteiro B, Araujo J, Branco J, Santos RA, Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis and cartilage*. 2011;19(11):1270-1285.
32. Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *British medical bulletin*. 2013;105:185-99-36.
33. Du H, Chen SL, Bao CD, Wang XD, Lu Y, Gu YY, et al. Prevalence and risk factors of knee osteoarthritis in Huang-Pu District, Shanghai, China. *Rheumatology International*. 2005;25(8):585-590.
34. Abramson SB, Attur M. Developments in the scientific understanding of osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2009;11:227.
35. Stove J, Huch K, Gunther KP, Scharf HP. Interleukin-1beta induces different gene expression of stromelysin, aggrecan and tumor-necrosis-factor-stimulated gene 6 in human osteoarthritic chondrocytes in vitro. *Pathobiology*. 2000;68(3):144-149.
36. Hammacher A, Ward LD, Weinstock J, Treutlein H, Yasukawa K, Simpson RJ. Structure-function analysis of human IL-6: identification of two distinct regions that are important for receptor binding. *Protein Science*. 1994;3(12):2280-2293.
37. Felson DT. Osteoarthritis of the knee. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(8):841-848.
38. Altman RD. Early management of osteoarthritis. *The American Journal of Managed Care*. 2010;16:S41-7.
39. Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JW, Andreassen O, Christensen P, Conaghan PG, et al; EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(7):1125-35.
40. Messier SP, Mihalko SL, Legault C, Miller GD, Nicklas BJ, DeVita P, et al. Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(12):1263-1273.
41. Bartels EM, Lund H, Hagen KB, et al. Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD005523.
42. Jenkinson CM, Doherty M, Avery AJ, Read A, Taylor MA, Sach TH, et al. Effects of dietary intervention and quadriceps strengthening exercises on pain and function in overweight people with knee pain: randomised controlled trial. *BMJ*. 2009;339:b3170.
43. McKnight PE, Kasle S, Going S, Villanueva I, Cornett M, Farr J, et al. A comparison of strength training, self-management and the combination for early osteoarthritis of the knee. *Arthritis care & research*. 2010;62(1):45-53.
44. Ottawa panel evidence-based clinical practice guidelines for therapeutic exercises and manual therapy in the management of osteoarthritis. *Physical Therapy*. 2005;85(9):907-971.
45. McAlindon TE, Bannuru R, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2014;22(3):363-388.
46. Yang S, Eaton CB, McAlindon TE, Lapane KL. Effects of glucosamine and chondroitin supplementation on knee osteoarthritis: an analysis with marginal structural models. *Arthritis & Rheumatology*. 2015;67(3):714-723.

47. Kwok CK, Roemer FW, Hannon MJ, Moore CE, Jakicic JM, Guermazi A, et al. Effect of oral glucosamine on joint structure in individuals with chronic knee pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis & Rheumatology*. 2014;66(4):930-939.
48. Osteoarthritis of the knee. Treatment overview. BMJ Best Practice. 2017. Disponível em: <<http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T116897/Osteoarthritis-OA-of-the-knee#Treatment>>. Acessado em: 27 mar. 2017.
49. da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Jüni P, Trelle S. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:2093-2105.
50. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis and cartilage*. 2010;18(4):476-499.
51. Motsko SP, Rascati KL, Busti AJ, Wilson JP, Barner JC, Lawson KA, et al. Temporal relationship between use of NSAIDs, including selective COX-2 inhibitors, and cardiovascular risk. *Drug safety*. 2006;29(7):621-632.
52. Yuan JQ, Tsoi KK, Yang M, Wang JY, Threapleton DE, Yang ZY, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative effectiveness and safety of strategies for preventing NSAID-associated gastrointestinal toxicity. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016;43:1262-1275.
53. de la Salud, C. Prevention of NSAID-related upper gastrointestinal toxicity: a meta-analysis of traditional NSAIDs with gastroprotection and COX-2 inhibitors. *Drug, healthcare and patient safety*. 2009;47-71.
54. Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis care & research*. 2009;61(12):1704-11.
55. Lo GH, LaValley M, McAlindon T, Felson DT. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *JAMA*. 2003;290(23):3115-3121.
56. Martinon F. Mechanisms of uric acid crystal-mediated autoinflammation. *Immunological Reviews*. 2010;233(1):218-232.
57. Gibson T. Hyperuricemia, gout and the kidney. *Current Opinion in Rheumatology*. 2012;24(2):127-131.
58. Brook RA, Forsythe A, Smeeding JE, Lawrence Edwards N. Chronic gout: epidemiology, disease progression, treatment and disease burden. *Current Medical Research and Opinion*. 2010;26(12):2813-2821.
59. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med*. 2004;350(11):1093-1103.
60. Terkeltaub R, Bushinsky DA, Becker MA. Recent developments in our understanding of the renal basis of hyperuricemia and the development of novel antihyperuricemic therapeutics. *Arthritis Research & Therapy*. 2006;8(Suppl. 1):S4.
61. Yagnik DR, Hillyer P, Marshall D, Smythe CD, Krausz T, Haskard DO, et al. Noninflammatory phagocytosis of monosodium urate monohydrate crystals by mouse macrophages. *Arthr Rheum*. 2000;43(8):1779-1789.
62. So A, de Meulemeester M, Pikhak A, Yucel AE, Richard D, Murphy V, et al. Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult-to-treat gouty arthritis: Results of a multicenter, phase II, dose-ranging study. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(10):3064-3076.
63. Montecucco C, Cavagna L, Caporali R. Pain and rheumatology: an overview of the problem. *European Journal of Pain*. 2009;13(Suppl. 3):105-109.
64. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I Diagnosis: Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(10):1301-1311.
65. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al. American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care & Research*. 2012;64(10):1431-1446.
66. Protus BM. Gout: The right clinical information, where it is necessary to. *BMJ Best Practice*, 2017 Disponível em: <<http://brasil.bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/13/diagnosis/tests.html>>. Acessado em: 30 jan. 2017.

67. So A. Epidemiology: Gout-bad for the heart as well as the joint. *Nature Reviews Rheumatology*. 2010;6(7):386-387.
68. Kesselheim AS, Solomon DH. Incentives for drug development-the curious case of colchicine. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(22):2045-2047.
69. Curiel RV, Guzman NJ. Challenges associated with the management of gouty arthritis in patients with chronic kidney disease: a systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2012;42(2):166-178.
70. Moi JH, Sriranganathan MK, Falzon L, Edwards CJ, van der Heijde DM, Buchbinder R. Lifestyle interventions for chronic gout. *The Journal of Rheumatology*. 2013;92:26-32.
71. Gout: treatment of acute attack. Base de dados DataMed, 2017. Disponível em: <<http://search.ebsco-host.com/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=113862>>. Acessado em: 18 abr. 2015.
72. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al. American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis care & research*. 2012;64:1431-1446.
73. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação nacional de medicamentos essenciais (Rename). Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
74. Tai WW. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. In: Olson KR, editor. *Poisoning and Drug Overdose*. 6th ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 2012.
75. Borazan NH, Furst DE. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, Nonopioid Analgesics, Drugs Used in Gout. In: Katzung BG, Trevor AJ, editores. *Basic & Clinical Pharmacology*. 13th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2015.
76. Schor N, Boim MA, Santos OFP. Bases moleculares da Biologia, da Genética e da Farmacologia. São Paulo: Atheneu; 2003.
77. Grosser T, Smyth E, FitzGerald GA. Anti-inflammatory, Antipyretic, and Analgesic Agents: Pharmacotherapy of Gout. In: Knollman B, Chabner B, Brunton L. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2011.
78. Graham DJ, Campen D, Hui R, Spence M, Cheetham C, Levy G, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet*. 2005;365:475-481.
79. Maxwell SRJ, Payne RA, Murray GD, Webb DJ. Selectivity of NSAIDs for COX-2 and cardiovascular outcome. *British journal of clinical pharmacology*. 2006;62:243-245.
80. Wang X, Tian HJ, Yang HK, Wanyan P, Peng YJ. Meta-analysis: cyclooxygenase-2 inhibitors are no better than nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs with proton pump inhibitors in regard to gastrointestinal adverse events in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2011;23:876-880.
81. Antman EM, de Mets D, Loscalzo J. Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk. *Circulation*. 2005;112:759-770.
82. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Medicamentos Biológicos para o Tratamento da Artrite Reumatoide. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
83. Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. *Pharmaceutical care practice: the clinician's guide*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2004.
84. Gout: treatment overview. BMJ Best Practice 2017. Disponível em: <<http://brasil.bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/192/treatment.html>>. Acessado em: 02 fev. 2017.
85. Weed LL. The problem oriented record as a basic tool in medical education, patient care and clinical research. *Annals of Clinical Research*. 1971;3(3):131-134.
86. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Capacitação para implantação dos serviços de clínica farmacêutica. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.



Cuidado Farmacêutico aos Pacientes em Uso de Imunossupressores

Luciane Cruz Lopes

Alan Maicon de Oliveira

Éric Diego Barioni

Izabela Fulone

Fisiopatologia e princípios gerais de tratamento das doenças inflamatórias crônicas autoimunes

■ Fisiopatologia das doenças inflamatórias crônicas autoimunes

Evidências crescentes mostram aumento da incidência das doenças inflamatórias crônicas de natureza autoimunes¹. Com elevados índices de morbimortalidade e alta prevalência, as doenças inflamatórias crônicas de natureza autoimunes formam um grupo de mais de 80 doenças, que envolvem qualquer órgão ou sistema do nosso organismo².

Sua relação com o *status* socioeconômico, rápido aumento nos países desenvolvidos e as observações em populações migrantes, indicam alguma forma de impacto ambiental, em vez de influências genéticas de longo prazo direcionando esses recentes processos evolutivos³.

A elucidação dos mecanismos que suprimem naturalmente a auto reatividade é central para a compreensão da patogênese da autoimunidade e a exploração destas vias pode proporcionar abordagens interessantes e inovadoras para tratar doenças inflamatórias crônicas autoimunes⁴.

Esclerose múltipla (EM), diabetes tipo 1, doenças inflamatórias do intestino (principalmente doença de Crohn), lúpus eritematoso sistêmico (LES), cirrose biliar primária, miastenia grave, tireoidite autoimune, hepatite, doenças reumáticas e doença celíaca são vários exemplos¹.

Quanto à patogenia, a base é a mesma para todas as doenças, ou seja, anormalidades genéticas e desencadeadores ambientais provocam desequilíbrios no funcionamento do sistema imune que normalmente não reagiria contra tecidos próprios. A lesão tissular mediada pelo sistema imune pode ser dirigida a um órgão isolado, por exemplo, tireoide (tireoidite de Hashimoto) e pâncreas (diabetes tipo 1) ou não ser específica de órgão (sistêmica), onde a autoimunidade provoca lesões

em vários órgãos ou tecidos simultaneamente. Citam-se como exemplos o LES, a artrite reumatoide (AR) e a síndrome de Sjögren⁴.

Os sintomas são variáveis de uma doença para outra e até dentro da mesma doença. Em geral, são doenças de difícil diagnóstico. A medida orientadora dos exames é a história clínica (escutar as queixas do paciente e antecedentes da família) e a seleção cuidadosa de exames laboratoriais específicos.

■ Princípios gerais do tratamento das doenças inflamatórias crônicas autoimunes

O processo destrutivo pode se dar de forma insidiosa e silenciosa, e muitas vezes no momento do diagnóstico a função do órgão atingido já está completamente perdida, restando a correção das deficiências geradas, como terapia e reposição (insulina para o diabetes *mellitus* tipo 1, hormônio tireoidiano para a tireoidite de Hashimoto, etc.)⁵.

Em outras doenças autoimunes, a progressão é lenta e progressiva, manifestando-se em episódios que flutuam entre exacerbações e acalmias e, clinicamente, afetando articulações (AR), mucosa intestinal (doença de Crohn), pele (psoríase) ou cérebro (esclerose múltipla). Nestes casos, além de medicamentos para controle dos sintomas, o tratamento visa a atenuação ou a remissão do processo causal para evitar o dano cumulativo do local atingido, com o uso de medicamentos imunossupressores⁵.

Estimular a adesão ao tratamento medicamentoso é parte primordial do tratamento de tais doenças. Contudo, muitas vezes é penoso seguir o tratamento devido aos efeitos adversos. Orientar o paciente e seus familiares sobre a doença e sua evolução, riscos e recursos disponíveis para seu controle contribui para a adesão ao tratamento. A Tabela 3.1 traz as medidas gerais recomendadas para pacientes com doenças inflamatórias autoimunes.

Terapias tradicionais para as doenças inflamatórias crônicas autoimunes têm contado com medicamentos imunossupressores que globalmente atenuam as respostas imunes. Estes agentes são altamente eficazes para muitos pacientes e, portanto, permanecem como padrão de cuidado. No entanto, os tratamentos de longo prazo e com doses elevadas são, muitas vezes, necessários para manter o controle da doença, deixando o paciente suscetível a infecções oportunistas que colocam em risco a vida.

Os benefícios de muitos desses fármacos são contrabalançados pela toxicidade e perfis de efeitos secundários graves. Assim, tem havido um esforço para o desenvolvimento de estratégias mais específicas que reduzem o risco de supressão imunológica sistêmica e melhoram sua tolerabilidade.

A terapêutica ótima para as doenças autoimunes seria aquela que atinge quatro objetivos principais: 1. especificidade (direcionadas às células patogênicas, livrando o restante do sistema imunitário para funcionar normalmente); 2. restabelecimento da tolerância imunológica (abole a reação aberrante e devolve a tolerância que linfócitos e anticorpos têm para com os tecidos próprios) que é estável ao longo do tempo, de modo que não seja necessária uma terapia contínua ou de longo prazo;

Tabela 3.1
Medidas gerais no tratamento de doenças inflamatórias autoimunes

1	Medidas dietéticas são muito importantes, principalmente nas doenças inflamatórias do intestino, como a DC
2	Adotar medidas de proteção contra a luz solar por exposição direta ou indireta ao sol e lâmpadas fluorescentes ou halogênicas nos casos de LES
3	Realizar avaliação oftalmológica a cada 6 a 12 meses, especialmente para pacientes em uso de antimaláricos
4	Nos pacientes em uso de imunossupressores deve-se evitar vacinas com vírus vivos atenuados (rubéola, BCG e febre amarela)
5	Não é aconselhado o uso de anticoncepcionais orais em pacientes com doença inflamatória crônica autoimune e história de doença cardiovascular ou risco aumentado para a ocorrência de fenômenos tromboembólicos. Recomenda-se evitar a concepção nos períodos de atividade da doença ou durante o tratamento com medicamentos contraindicados na gestação
6	Realizar teste cutâneo para tuberculose (reação de Mantoux) antes da introdução dos medicamentos imunossupressores e quimioprofilaxia com isoniazida para pacientes com infecção latente, de acordo com as normas do Ministério da Saúde para o diagnóstico e tratamento da tuberculose
7	Os medicamentos utilizados nas doenças inflamatórias crônicas autoimunes podem causar nefrotoxicidade ou hepatotoxicidade, e podem produzir consequências fatais se iniciados sem o devido cuidado. Para minimizar o risco de complicações iatrogênicas recomenda-se o rastreio sanguíneo antes do início de todos os tratamentos farmacológicos e monitoração regular para excluir sepse, insuficiência renal ou hepática preexistente
8	Realizar investigação sorológica para hepatite B, hepatite C e HIV antes do início do tratamento com imunossupressores e agentes biológicos
9	Reações anafiláticas podem ocorrer em resposta a fármacos anti-TNF (infiximabe, etanercepte, adalimumabe). Portanto, a infusão inicial deve ser sempre lenta e supervisionada
10	O doente também deve ser informado especificamente do risco de eventos adversos graves e ser sensibilizado para a importância da monitoração rigorosa das alterações hematológicas e testes de função hepática durante o tratamento
11	Nos pacientes com LES o tabagismo agrega maior risco cardiovascular de caráter tardio; exacerbação da doença cutânea e da manifestação da síndrome de Raynaud. O estágio da DC tende a se amenizar, assim como a utilização de imunossupressores e corticosteroides, com a cessação do ato de fumar Recomendar, bem como delinear um planejamento que tenha como objetivo suspender o ato de fumar
12	Estimular e designar que os pacientes sejam indivíduos ativos, com prática regular de exercícios (na medida do possível e sempre com acompanhamento do estado de saúde)

Legenda: DC = Doença de Crohn; LES = Lúpus Eritematoso Sistêmico; BCG = Bacillus Calmette-Guérin; HIV = Human Immunodeficiency Virus/Vírus da Imunodeficiência Humana; TNF = Tumor Necrosis Factor/Fator de Necrose Tumoral.

3. baixa toxicidade e poucos efeitos adversos; e 4. custo-efetiva quando comparada a outras abordagens⁵. A nova onda de tratamentos para a doença autoimune se esforça para atingir esses objetivos.

Dentre as novas estratégias, pode-se destacar aquela focada no antígeno. Fármacos como o acetato de glatirâmer pertencem a esta nova geração. Por conter aminoácidos que imitam as proteínas mielínicas, os linfócitos reagentes à mielina do sistema nervoso central (SNC) seriam desviados e ligados ao glatirâmer na circulação, impedindo a lesão do tecido nervoso⁶. Outra possibilidade seria o desenvolvimento de peptídeos que promovam o desvio de respostas imunes citotóxicas e lesivas para respostas menos agressivas, com finalidade de manter a tolerância imunológica em estado ativo de não responsividade antígeno-específica⁷.

O uso de rotas biotecnológicas para obtenção dos biomedicamentos alterou o rumo da investigação científica sobre o sistema imunológico e abriu caminhos para uma nova abordagem terapêutica. Entre os alvos dos biomedicamentos encontram-se várias células do sistema imunológico ou citocinas que regulam células *natural killer* (NK), macrófagos, neutrófilos, células T e B. Pode-se distinguir ainda vários grupos destes medicamentos, a exemplo os inibidores de proteína cinase, os inibidores de mTOR, antagonistas de TNF e os anticorpos monoclonais.

Dentre as estratégias mais clássicas no tratamento das doenças autoimunes estão os fármacos denominados modificadores do curso da doença “reumática” (DMARD). Tais fármacos, (p. ex., metotrexato, sulfassalazina, hidroxiclороquina, ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamida) interferem em diversas vias de resposta imune, com eficácia parcial, resposta lenta e variável conforme variabilidade genética subjacente aos fenômenos da doença autoimune tratada.

A Tabela 3.2 resume os principais fármacos utilizados em terapias imunossupressoras.

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINES) podem ser usados para controlar alguns sinais do processo inflamatório (como a dor), mas são insuficientes, em longo prazo, para conter tais enfermidades. Estes fármacos foram abordados no capítulo de anti-inflamatórios.

Neste capítulo, selecionamos a abordagem para o cuidado farmacêutico de duas doenças autoimunes de grande relevância: LES e a doença de Crohn. Artrite reumatoide foi estudada no capítulo “Cuidado farmacêutico aos pacientes em uso de anti-inflamatórios”.

Tabela 3.2
Medicamentos utilizados no tratamento das doenças autoimunes, segundo aprovação na Anvisa e melhor evidência disponível para a indicação

Classificação	DCB (DCI)	Mecanismo de ação
Imunossupressor	Azatioprina ^{8,9}	Atua como um antimetabólito imunossupressor. Seu efeito tóxico sobre a célula ocorre por incorporação de nucleotídeos citotóxicos no DNA, alterando a produção de anticorpos
Imunossupressor	Ciclofosfamida ^{8,9}	É um potente imunossupressor, com ação citotóxica. Interfere com a replicação do DNA e transcrição do RNA, que por sua vez interrompe a ação do ácido nucleico, bem como a síntese de proteínas, diminuindo a produção de anticorpos e citocinas
Imunossupressor	Ciclosporina ^{8,9}	É um potente imunossupressor que inibe a liberação e produção de linfocinas, inclusive de interleucina-2
Antimalárico	Cloroquina ^{10,11}	É uma base diprótica fraca que pode difundir através da membrana celular e elevar o pH dentro das vesículas celulares, que inibe o estímulo das células CD4 e a produção de interleucinas. Observa-se uma redução significativa de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, IL-18 e TNF-1
Antimalárico	Hidroxicloroquina ^{8,10}	Seu mecanismo de ação é similar ao da cloroquina
Imunossupressor	Leflunomida ^{8,9}	Seu metabólito ativo, a teriflunomida, inibe reversivelmente a enzima di-hidroorotato desidrogenase, responsável pela síntese de pirimidina mitocondrial. Isso impede a produção de ribonucleótido uridino monofosfato, inibindo a síntese de DNA e RNA e a proliferação de células T
Imunossupressor	Messalazina ^{8,9}	Mecanismo de ação incerto, mas sugere-se que seu efeito anti-inflamatório é resultado do bloqueio da ciclo-oxigenase e da síntese de prostaglandinas
DMARD*	Metotrexato ^{8,9}	É um antimetabólito que interfere na síntese, reparação e replicação celular do DNA através da inibição da di-hidrofolato redutase
Imunossupressor	Micofenolato de mofetila ^{8,9}	É um pró-fármaco rapidamente metabolizado em ácido micofenólico. É um inibidor potente, seletivo, não competitivo e reversível de inosina monofosfato desidrogenase, uma enzima essencial na síntese de guanossina. Dado que as células T e B são dependentes da síntese de purinas (p. ex., guanossina), ocorre inibição das respostas proliferativas das células T e B
Imunossupressor	Sulfassalazina ^{8,9}	Seu efeito terapêutico pode resultar da ação antibacteriana da sulfapiridina e/ou da ação anti-inflamatória tópica do ácido 5-aminossalicílico. Tem uma afinidade para o tecido conjuntivo e atinge uma concentração relativamente elevada nos fluidos serosos, no fígado e nas paredes intestinais

Continua >>

>> Continuação

<p>Tabela 3.2 Medicamentos utilizados no tratamento das doenças autoimunes, segundo aprovação na Anvisa e melhor evidência disponível para a indicação</p>		
Classificação	DCB (DCI)	Mecanismo de ação
AINE	Naproxeno ^{8,9}	É um anti-inflamatório não esteroidal que inibe a ciclo-oxigenase (COX-1 e COX-2), que por sua vez reduz a síntese de prostaglandinas
Corticosteroide	Prednisona, prednisolona, dexametasona, metilprednisolona ^{8,9}	São glicocorticoides, agentes anti-inflamatórios e imunossupressores. Inibem a fosfolipase A2, diminuindo o ácido araquidônico, que por sua vez diminui a produção de prostaglandinas e leucotrienos. Diminuem a inflamação por meio da estabilização das membranas lisossomais de leucócitos; inibem a acumulação de macrófagos em áreas inflamadas; reduzem a permeabilidade da parede capilar e a formação de edema; antagonizam a atividade da histamina e a liberação de cinina dos substratos C e reduz a proliferação de fibroblastos. Suprimem a resposta imune, diminuindo as concentrações de imunoglobulina e de complemento
Agente anti-gonadotrófico	Danazol ⁹	Diminui significativamente os níveis de imunoglobulinas IgG, IgM e IgA
Agente biológico	Infliximabe ^{8,9}	É um anticorpo monoclonal. Apresenta alta especificidade e afinidade pelos receptores do fator humano de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), bloqueando assim a atividade biológica do TNF
Agente biológico	Rituximabe ^{8,9}	É um anticorpo monoclonal direcionado à ligação com o antígeno CD20, induzindo a apoptose, ativação do complemento e citotoxicidade mediada por células
Agente biológico	Adalimumabe ^{8,9}	É um anticorpo monoclonal e potente antagonista da atividade biológica do TNF. Liga-se especificamente ao TNF-alfa, bloqueando a sua interação com os receptores de TNF de superfície celular
Agente biológico	Glatirâmer ^{8,9}	Induz e ativa as células T supressoras específicas de fármacos que migram para o SNC e regula negativamente a resposta imunitária, ou seja, inflamação a antígenos de mielina na periferia

* Fármacos modificadores do curso da doença “reumática”.

Legenda: Anvisa = Agência Nacional de Vigilância Sanitária; DCB (DCI) = Denominação Comum Brasileira (Denominação Comum Internacional); DNA = Deoxyribonucleic Acid/Ácido desoxirribonucleico; RNA = Ribonucleic Acid/Ácido ribonucleico; pH = potencial Hidrogeniônico; CD = Cluster of Differentiation/Grupamento de Diferenciação; IL = Interleucina; TNF = Tumor Necrosis Factor/Fator de Necrose Tumoral; AINE = Anti-inflamatórios não esteroides; SNC = Sistema Nervoso Central.

■ Fisiopatologia do lúpus eritematoso sistêmico

O LES é um transtorno crônico multissistema que afeta mais comumente as mulheres caucasianas durante seus anos reprodutivos, entre 20-40 anos. Asiáticos e africanos desenvolvem LES e complicações severas em órgãos como rins, coração, pulmões e SNC, mais frequentemente¹².

No Brasil, um país de clima tropical com forte miscigenação e diferenças socioeconômicas marcantes, que são fatores importantes para a predisposição à doença, os estudos epidemiológicos sobre LES são escassos, limitados a algumas regiões, e não representam o perfil epidemiológico brasileiro de LES¹³. Coorte realizada entre 2010 e 2012 no Brasil revelou que a incidência é maior em mulheres e crianças, na proporção de 6,5:1 e em adultos mulheres/homens 16,8:1¹⁴.

Tal como acontece com muitas outras doenças autoimunes, a etiologia do LES não é conhecida, mas a interação de um agente ambiental num hospedeiro geneticamente suscetível é considerada fundamental. A forte preponderância feminina também sugere um papel para os fatores hormonais¹⁵.

O LES é caracterizado pela presença de anticorpos IgG antinucleares (elevada afinidade por DNA). Tais anticorpos são direcionados contra uma série de componentes nucleares e citoplasmáticos, independentemente de tecido ou órgão. Alguns anticorpos podem ligar-se aos elementos figurados do sangue, causando distúrbios hematológicos e formando imunocomplexos que, depositados, por exemplo, nos rins ou nas articulações, poderão causar glomerulonefrite, uma condição bastante frequente nesta doença¹⁶.

A presença marcante e aparentemente ilimitada de autoanticorpos contra constituintes próprios do organismo indica uma falha nos mecanismos que regulam e mantêm a autotolerância¹². A autotolerância é um processo imunológico que propicia uma vida em harmonia com nossas próprias células e tecidos. Essa tolerância aos autoantígenos no conjunto de células B é mantida por vários mecanismos (deleção clonal, anergia clonal e/ou supressão periférica por células T), um dos quais é através de células T reguladoras e auxiliares^{12,16}.

A desregulação das células T de células B pode explicar, em parte, a autoimunidade¹⁷. Esse entendimento resultou na consideração de novas terapias sendo testadas, tais como rituximab, epratuzumab e belimumab.

■ Princípios gerais do tratamento do lúpus eritematoso sistêmico

Os objetivos do tratamento do LES incluem: 1. incentivar a compreensão do paciente sobre a complexidade do transtorno; 2. medidas gerais; 3. controle dos sintomas; e 4. evitar danos aos órgãos e complicações em longo prazo.

Os medicamentos utilizados no tratamento do LES estão descritos na Tabela 3.2.

O tratamento medicamentoso depende da extensão e da gravidade da doença, considerando os órgãos e sistemas acometidos.

O uso de AINE está indicado, de forma cautelosa, por períodos de tempo limitados em pacientes com baixo risco de toxicidade gastrointestinal, renal e cardio-

vascular. Embora as evidências sejam de baixa qualidade, são os fármacos frequentemente utilizados como primeira linha para controlar a rigidez articular, bem como dor muscular e serosa. O naproxeno é o fármaco indicado de primeira linha desta classe. Se o uso dos fármacos desse grupo for prolongado, deve-se considerar gastroproteção com inibidor de bomba protônica, omeprazol¹⁸.

Os fármacos antimaláricos (cloroquina e hidroxycloquina) e os corticosteroides, independentemente do órgão afetado, devem ser utilizados. Os antimaláricos estão associados à redução das crises de LES e outros efeitos benéficos com baixa toxicidade aos pacientes. Devem ser utilizados de forma contínua, mas sua suspensão ou retirada pode ser considerada durante as remissões. No caso de anomalias visuais ou fraqueza muscular, seu uso deve ser descontinuado¹⁹. A Tabela 3.3 sumariza os fármacos antimaláricos utilizados no tratamento do LES.

Os corticosteroides (prednisona, prednisolona, dexametasona) podem ser utilizados de acordo com a gravidade e sempre de preferência em dias alternados, pela manhã, nas menores doses possíveis. Para pacientes em uso de antimaláricos e que não conseguem alcançar a dose de manutenção de prednisona até 7,5 mg/dia, há indicação de associação de outro medicamento para poupar o uso destes, como a azatioprina e o metotrexato¹⁸.

Considerar agentes imunossupressores (azatioprina, micofenolato de mofetila e metotrexato) em pacientes não responsivos ou incapazes de reduzir os corticosteroides em níveis baixos aceitáveis. A azatioprina pode ter um efeito poupador de corticosteroides, semelhante à ciclosporina para pacientes com LES grave²⁰.

Nas manifestações cutâneas, além da proteção contra radiação UVB devido à fotossensibilidade, o uso de dexametasona tópica pode ser considerado. As lesões do lúpus cutâneo subagudo costumam responder bem ao uso de antimaláricos isolados ou em combinação com terapia tópica²¹.

O tratamento dos pacientes com acometimento neuropsiquiátrico grave envolve o uso de terapia de controle específico para cada manifestação (p. ex., anticonvulsivante para convulsões e antipsicóticos para psicose), corticosteroides em doses imunossupressoras e ciclofosfamida. Esta última parece ser superior à metilprednisolona neste tipo de paciente²².

Nos casos de manifestações renais da doença, deve-se prevenir a perda da função renal e induzir sua remissão. Para o tratamento da glomerulonefrite proliferativa deve-se utilizar elevadas doses de corticosteroides por período até 8 semanas, com posterior redução gradativa e desmame do medicamento²³.

Os agentes imunossupressores também estão indicados como terapia de manutenção após elevadas doses de corticoterapia (micofenilato de mofetila ou azatioprina). O micofenilato de mofetila é tão eficaz quanto a ciclofosfamida na indução de remissão na nefrite lúpica, no entanto é mais seguro, com menor risco de falência ovariana. O micofenilato de mofetila é mais eficaz do que a azatioprina na terapia de manutenção para prevenir a recaída sem aumento dos efeitos secundários clinicamente importantes²⁴.

Tabela 3.3 Descrição dos principais medicamentos antimaláricos utilizados no tratamento do LES		
	Cloroquina	Hidroxicloroquina
Apresentação ²⁵	150 mg comprimido	400 mg comprimido
Esquemas de administração ^{18,25}	150 mg/dia, via oral	200-400 mg/dia, via oral, por no mínimo 3 a 4 meses
Precauções ²⁶⁻²⁹	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com psoríase podem apresentar exacerbação grave • Porfiria pode ser exacerbada • Convulsões podem ser precipitadas em pacientes com epilepsia • Usar com cautela em pacientes com doenças hepáticas, alcoolismo ou uso concomitante de outros fármacos hepatotóxicos 	<ul style="list-style-type: none"> • Uso prolongado ou altas doses representam fatores de risco para retinopatia irreversível, fraqueza muscular e desordens sanguíneas • Pacientes com psoríase podem apresentar exacerbação grave • Porfiria pode ser exacerbada • Reações dermatológicas podem ocorrer, portanto, usar com cautela em pacientes com tendência a dermatites
Contraindicações ²⁶⁻²⁹	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade aos compostos 4-aminoquinolina • Pacientes com alterações na retina ou campo visual 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade aos compostos 4-aminoquinolina • Alterações no campo visual ou da retina devido ao uso anterior de compostos 4-aminoquinolina • Uso prolongado em crianças
Efeitos adversos ²⁶⁻²⁸	<p>Comuns: retinopatia, miopia, neuromiopia, cefaleia, tontura e efeitos gastrointestinais (anorexia, diarreia, náuseas, cólicas abdominais, vômitos)</p> <p>Graves (raras): insuficiência cardíaca, síndrome de Stevens-Johnson, neutropenia, efeitos extrapiramidais, convulsões</p>	<p>Comuns: alterações na córnea</p> <p>Graves (raras): agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia, anemia aplásica, insuficiência hepática fulminante, miopia</p>
Interações Medicamentosas ^{27,28}	<p>Contraindicadas: tioridazida, cisaprida, mesoridazina, aurotioglucose, piperquina</p> <p>Grave: cimetidina, vacina anti-rábica, mefloquina, eritromicina, trimetoprina, azitromicina, hidrato de cloral, antidepressivos tricíclicos, fluoxetina, citalopram, antipsicóticos, claritromicina, fluconazol, domperidona</p>	<p>Contraindicadas: aurotioglucose, amisulprida</p> <p>Grave: quetiapina, amiodarona, sulpirida, hidroxizina</p>
Categoria de risco na gravidez (FDA) ^{*27,28}	C	C

*FDA – Agência americana de vigilância sanitária – Food and Drug Administration.

■ Fisiopatologia da doença de Crohn (DC)

A DC é um tipo de doença intestinal que pode afetar qualquer parte do aparelho digestivo, desde a boca até a área perianal. Apresenta-se sob três formas principais: inflamatória, fistulosa e fibroestenotante. Os segmentos do tubo digestivo mais acometidos são íleo, cólon e região perianal. Além das manifestações no sistema digestório, a DC pode ter manifestações extraintestinais, sendo as mais frequentes as oftalmológicas, as dermatológicas e as reumatológicas³⁰.

O diagnóstico pode ser difícil devido à heterogeneidade das manifestações e à sua sobreposição com as da retocolite ulcerativa, bem como a ocasional ausência de sintomas gastrointestinais relevantes. O sintoma mais comum no momento do diagnóstico é diarreia, seguida por sangramento (40-50%), perda de peso (60%) e dor abdominal (70%)³¹.

A DC afeta cerca de 3,2 em cada 1.000 pessoas na Europa e na América do Norte³². A doença é menos comum em África e na Ásia. Em termos históricos, a doença tem sido mais comum em países desenvolvidos³³. Em 2010, a doença inflamatória do intestino provocou 35.000 mortes, sendo a esperança de vida ligeiramente inferior em pessoas com a DC³⁴.

A doença tende a ter início durante a adolescência, embora possa ocorrer em qualquer idade. O diagnóstico é feito quando os pacientes têm aproximadamente 30 anos de idade e afeta ligeiramente mais mulheres que homens 1,8:1³⁵. É mais comum em pessoas brancas, com maior prevalência entre os fumantes³⁶.

Nos primeiros cinco anos da doença, 1/3 dos pacientes realiza cirurgia intestinal, sendo a ressecção ileocecal o procedimento mais comum. A apendicectomia está associada a um risco aumentado de ter DC diagnosticada nos primeiros 4 anos após a cirurgia³⁴. Pacientes com DC têm risco aumentado de câncer de cólon, e os em uso de imunossupressores têm risco aumentado de linfoma não Hodgkin³⁷. O rastreamento de câncer de cólon com colonoscopia pode reduzir a mortalidade por câncer de cólon nesse grupo de pacientes³⁸.

As teorias atuais sobre a fisiopatologia da DC indicam hiperatividade intestinal do sistema imunitário digestivo por ação de fatores infecciosos, imunológicos, ambientais, dietéticos e psicossociais em uma pessoa genética e imunologicamente suscetível. A lesão inicial principia como um infiltrado inflamatório em torno das criptas intestinais, que subsequentemente se desenvolve em ulceração da mucosa superficial. A inflamação progride para envolver camadas mais profundas e forma granulomas, criando uma aparência de paralelepípedos³⁹.

A inflamação transmural aguda resulta na obstrução intestinal devido ao edema da mucosa associado ao espasmo. A inflamação transmural crônica espessa na parede intestinal leva a cicatrizes, estreitamento luminal e formação de estenose. Isto pode levar à fistulização, formação do trato sinusal, perfuração e/ou formação de abscessos. A inflamação crônica também danifica a mucosa intestinal, resultando em uma capacidade absorviva deficiente que leva à desnutrição, desidratação, deficiências de vitaminas e nutrientes. O envolvimento do íleo terminal interfere na absorção de ácidos biliares, o que leva a esteatorreia, deficiência de vitamina lipossolúvel e formação de cálculos biliares. A gordura excessiva nas fezes se liga

ao cálcio, aumentando assim a absorção de oxalato e predispondo à formação de cálculos renais de oxalato^{40,41}.

■ Princípios gerais do tratamento da doença de Crohn

O papel da atenção básica é essencial na identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado. A DC não é curável clínica ou cirurgicamente, e sua história natural é marcada por agudizações e remissões. O tratamento da DC é definido segundo a localização da doença, o grau de atividade e as complicações⁴². As opções são individualizadas de acordo com a resposta sintomática e a tolerância ao tratamento.

Várias diretrizes clínicas referem definir a atividade da doença como leve, moderada e severa com base em critérios. Os objetivos gerais do tratamento são induzir e manter a remissão, além de prevenir recaídas ou recorrência. Uma vez que a remissão foi alcançada, a escolha do tratamento para a prevenção da recaída e manutenção da remissão deve ser cuidadosamente considerada^{31,43}.

O tratamento clínico é feito com aminossalicilatos, corticosteroides, antibióticos e imunossupressores e objetiva indução da remissão clínica, melhora da qualidade de vida e, após, manutenção da remissão. O tratamento sintomático inclui o controle da diarreia, dor abdominal e má absorção. Os agentes antidiarreicos devem ser evitados em doentes com colite ativa, dado o risco de desenvolver megacólon tóxico. Cólicas abdominais podem ser efetivamente tratadas com antiespasmódicos orais⁴⁴.

Ácidos graxos ômega-3⁴⁵ ou probióticos⁴⁶, talidomida⁴⁷ ou terapia tuberculostática⁴⁸ não apresentam evidência de benefício. Apesar de não existirem estudos controlados, alguns autores indicam ciclosporina devido à gravidade do quadro clínico⁴⁹. O potencial de indução de resistência antimicrobiana tem sugerido que antimicrobianos isoladamente não devam ser utilizados para o tratamento da DC^{43,44}.

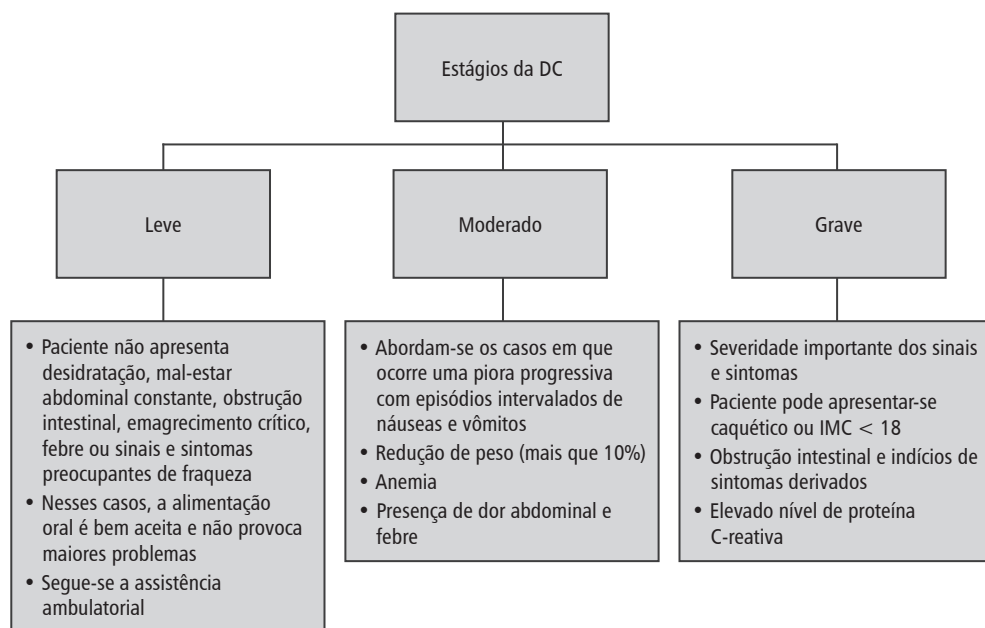
Pacientes devem evitar o uso de AINE, que podem agravar as manifestações da doença⁵⁰. Sulfassalazina, messalazina e antibióticos não têm ação uniforme ao longo do trato gastrointestinal, enquanto corticosteroides, imunossupressores e terapias anti-TNF parecem ter uma ação mais constante em todos os segmentos gastrointestinais⁴⁴.

Acompanhamento farmacoterapêutico em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico ou doença de Crohn

O acompanhamento de pacientes portadores de doenças como LES e a DC deve ser periódico. Ademais, preconiza-se uma assistência centrada nas condições atuais do paciente e na demanda de fatores apresentados pelo mesmo, visando à melhora e estabilização do estado de saúde, bem como a qualidade de vida^{51,52}.

A educação em saúde proporciona uma aproximação do profissional de saúde com o paciente, promovendo conhecimentos dos aspectos característicos das enfermidades e benefícios com a aderência aos cuidados^{51,52}.

Na DC, por exemplo, o tratamento deve ser direcionado de acordo com a intensidade da sua manifestação e é muito importante monitorar a gravidade para que possa ser realizado um acompanhamento efetivo. A Figura 3.1 mostra uma definição referente à atividade da doença⁵³.



Legenda: IMC = Índice de Massa Corporal; DC = doença de Crohn.

FIGURA 3.1. Classificação da gravidade da DC⁵³.

Quando a DC atinge o estágio grave, o paciente, certamente, estará em uso de farmacoterapia mais agressiva. Mesmo assim, os sintomas serão persistentes⁵³. Diante disso, é ideal que seja realizada a avaliação da efetividade do tratamento, em todos os níveis da doença, sendo um aspecto indispensável no acompanhamento farmacoterapêutico. Exemplos de fatores a serem investigados estão descritos no Formulário 1 (Quadro 3.1).

No LES os pacientes podem ser divididos em grupos conforme os sintomas apresentados e norteia-se o tratamento para distúrbios articulares e serosite, manifestações mucocutâneas, nefrite lúpica ou lúpus neuropsiquiátrico⁵⁴. O Formulário 2 (Quadro 3.2) também apresenta uma estratégia para investigação da evolução alcançada com o tratamento.

Além disso, é importante acentuar que a farmacoterapia utilizada no cuidado dessas condições clínicas exige supervisão dos seus efeitos terapêuticos e adversos^{51,52}. A Tabela 3.4 descreve a avaliação preconizada no período de uso dos medicamentos.

<p>Quadro 3.1</p> <p>Formulário 1 – Avaliação da efetividade do tratamento da DC</p>
<p>• Melhora de sinais e sintomas relatados: () Não () Sim _____</p> <p>_____</p>
<p>• Tolerância do paciente em se alimentar por via oral sem desenvolver transtornos maiores: () Não () Sim _____</p> <p>_____</p>
<p>• Diarreia contínua: () Não () Sim Presença de sangue nas fezes: () Não () Sim _____</p> <p>_____</p>
<p>• Perda de peso ou sinais de desidratação: cálculo do IMC (kg/m^2) = _____ () Não () Sim _____</p> <p>_____</p>
<p>• Presença de febre: _____ °C () Não () Sim _____</p> <p>_____</p>
<p>• Obstrução intestinal (dores abdominais, vômitos, constipação): () Não () Sim _____</p> <p>_____</p>

Legenda: DC = doença de Crohn; IMC = Índice de Massa Corporal, Cálculo do IMC: peso do paciente (em quilogramas) dividido pela altura (em metros) ao quadrado (kg/m^2).

<p>Quadro 3.2</p> <p>Formulário 2 – Avaliação da efetividade do tratamento do LES</p>
<p>• Melhora de sinais e sintomas relatados: () Não () Sim _____</p> <p>_____</p>
<p>• Erupções cutâneas</p> <p>I. Malar (eritema em formato asa de borboleta): () Não () Sim</p> <p>II. Fotossensível: () Não () Sim</p> <p>III. Discoide: () Não () Sim _____</p>
<p>• Presença de febre: _____ °C () Não () Sim _____</p>
<p>• Úlceras orais ou nasais: () Não () Sim _____</p> <p>_____</p>
<p>• Altralgia/Artrite ou dor musculoesquelética: () Não () Sim _____</p> <p>_____</p>

Legenda: LES = Lúpus Eritematoso Sistêmico.

Tabela 3.4 Exames laboratoriais e clínicos que devem ser avaliados no monitoramento da farmacoterapia adotada ^{25,42}			
Fármaco	Exames Laboratoriais/Clínicos	Conduta Diante dos Resultados	Periodicidade
Azatioprina	<ul style="list-style-type: none">• Hemograma completo• TGP/ALT e TGO/AST• Fosfatase alcalina• Gama-GT• Bilirrubinas	<p>Alterações dos níveis de enzimas hepáticas (2,5-5 vezes superior ao limite excedente): descontinuar o uso até que seja constatada normalização</p> <p>Alterações dos níveis de enzimas hepáticas (5-20 vezes superior ao limite excedente): descontinuar o uso, até que seja constatada normalização. No caso de recorrência do episódio, descontinuar o medicamento terminantemente</p> <p>Alterações dos níveis de enzimas hepáticas (> 20 vezes superior ao limite excedente) ou manifestação de icterícia: descontinuar o medicamento</p> <p>Leucócitos abaixo de 3.000/mm³; linfócitos abaixo de 1.000/mm³; neutrófilos abaixo de 1.500/mm³; plaquetas abaixo de 75.000/mm³; hemoglobina menor de 10 g/dL: reduzir a dose (50%) ou descontinuar o uso</p>	30-60 dias (posteriormente à iniciação). Após, a cada 6 meses
Adalimumabe	<ul style="list-style-type: none">• Radiografia de tórax• Prova de Mantoux• Hemograma completo	<p>Exposição de lesão pulmonar ativa ou residual de tuberculose, bem como reação positiva na prova de Mantoux: necessidade, inicial, do tratamento da doença infecciosa</p> <p>Manifestação de doenças infecciosas (a qualquer momento do uso): requer intervenção e acompanhamento</p>	Radiografia/prova de Mantoux: avaliação pré-administração Hemograma: periodicamente
Ciclofosfamida	<ul style="list-style-type: none">• Hemograma completo• Eletrolitos• Creatinina• Sedimento urinário• Papanicolaou• Citologia da urina	<p>Alterações indicam a necessidade de redução da dose (a critério médico)</p>	Hemograma: 12-14 dias (posteriormente à iniciação) Outros (inclui hemograma): a cada 30 dias Papanicolaou/citologia da urina: a cada 12 meses

Continua >>

> > Continuação

Tabela 3.4 Exames laboratoriais e clínicos que devem ser avaliados no monitoramento da farmacoterapia adotada ^{25,42}			
Fármaco	Exames Laboratoriais/Clínicos	Conduta Diante dos Resultados	Periodicidade
Ciclosporina	<ul style="list-style-type: none">• Creatinina• Ácido úrico• Eletrólitos• Pressão arterial (PA)	Desenvolvimento de HAS: reduzir a dose (25-50%). Se persistir, descontinuar o uso Alteração da creatinina (30% acima do limite excedente): reduzir a dose ou descontinuar o uso	PA/creatinina: avaliação pré-administração. Após, a cada 14 dias nos 3 meses iniciais Outros (inclui PA/creatinina): a cada 30 dias
Cloroquina e hidroxicloroquina	<ul style="list-style-type: none">• Hemograma completo• Oftalmológico	Neutrófilos abaixo de 2.000/mm ³ ; hemoglobina menor de 8,0 g%; plaquetas abaixo de 50.000/mm ³ : descontinuar o uso, provisoriamente	Oftalmológico: avaliação pré-administração. Após, a cada 6-12 meses Hemograma: a cada 3-6 meses
Danazol	<ul style="list-style-type: none">• TGP/ALT e TGO/AST• Fosfatase alcalina• Colesterol total/HDL/triglicéridos• Oftalmológico• Ultrassonografia hepática (uso > 6 meses)	Alterações constantes dos níveis de enzimas hepáticas; hipertensão intracraniana; alterações na ultrassonografia: descontinuar o uso	A cada 3 meses Ultrassonografia hepática: a cada 24 meses
Glicocorticoides	<ul style="list-style-type: none">• Colesterol total / HDL/triglicéridos• Glicemia de jejum• Dosagem de potássio• PA• Densitometria óssea	Uso prolongado (> 3 meses) em doses superiores a 5 mg/dia ou densidade mineral óssea inferior ao basal: indica-se o uso de bisfosfonatos e tratamento da osteoporose, se necessário, conforme padronizado	Avaliação pré e no início da administração. Após, a cada 12 meses

Continua > >

> > Continuação

Tabela 3.4 Exames laboratoriais e clínicos que devem ser avaliados no monitoramento da farmacoterapia adotada ^{25,42}			
Fármaco	Exames Laboratoriais/Clínicos	Conduta Diante dos Resultados	Periodicidade
Infliximabe	<ul style="list-style-type: none">• Radiografia de tórax• Prova de Mantoux• TGP/ALT e TGO/AST• Hemograma completo	Exposição de lesão pulmonar ativa ou residual de tuberculose, bem como reação positiva na prova de Mantoux: necessidade, inicial, do tratamento da doença infecciosa Alterações dos níveis de enzimas hepáticas (5 vezes superior ao limite excedente): descontinuar o uso Manifestação de doenças infecciosas (a qualquer momento do uso): requer intervenção e acompanhamento	Radiografia/prova de Mantoux: avaliação pré-administração TGP/ALT e TGO/AST: avaliação pré-administração, a cada dose Hemograma: periodicamente
Mesalazina	<ul style="list-style-type: none">• Hemograma completo• Exame qualitativo de urina• Creatinina sérica	Manifestação de nefrotoxicidade ou alterações da função renal: necessidade de intervenções médicas	Avaliação pré-administração. Após, a cada 4 meses
Metotrexato	<ul style="list-style-type: none">• Hemograma completo• TGP/ALT e TGO/AST• Fosfatase alcalina• Creatinina• Ureia	Alterações dos níveis de enzimas hepáticas (2 vezes superior ao limite excedente): descontinuar o uso por aproximadamente 2 semanas, em seguida, o quadro deve ser reavaliado Leucócitos abaixo de 4.000/mm ³ ; plaquetas abaixo de 100.000/mm ³ : reduzir a dose	Avaliação pré-administração e a cada 30 dias (6 meses iniciais). Após, a cada 2-3 meses enquanto permanecer o uso
Metronidazol	<ul style="list-style-type: none">• Exame clínico geral	Presença de anomalias que indica neuropatia periférica: descontinuar o uso	Periodicamente
Sulfassalazina	<ul style="list-style-type: none">• Hemograma completo• Exame qualitativo de urina• Creatinina sérica	Manifestação de nefrotoxicidade ou alterações da função renal: necessidade de intervenções médicas	Avaliação pré-administração. Após, a cada 4 meses
Talidomida	<ul style="list-style-type: none">• Hemograma completo• TGP/ALT e TGO/AST• Fosfatase alcalina• Examinar a possibilidade de gravidez (mulheres em idade fértil)	Alterações dos níveis de enzimas hepáticas (2 vezes superior ao limite excedente): descontinuar o uso, até que seja constatada normalização	Possibilidade de gravidez: periodicamente Outros: a cada 3 meses

Legenda: TGP/ALT = alanina aminotransferase; TGO/AST = aspartato aminotransferase; Gama-GT = gama glutamil transferase; HAS = hipertensão arterial sistêmica; PA = pressão arterial; HDL = high density lipoprotein/lipoproteína de alta densidade.

■ Avaliação da segurança da farmacoterapia

Visando a otimização do tratamento, o gerenciamento da farmacoterapia é essencial para construir uma relação fundamentada em efetividade, segurança e aderência. O cuidado farmacêutico salienta os benefícios, tornando os resultados mais robustos, e ameniza os riscos. Tal como, diante a qualquer achado que represente um alerta ou um dano ao usuário, é possível intervir precocemente, proporcionar o encaminhamento adequado, vincular parcerias com a equipe multiprofissional e sugerir condutas baseadas em evidências. A assistência à saúde centrada no paciente, que aborda todas as vertentes associadas às suas condições e ao seu tratamento, aprimora o conhecimento de eventos adversos e torna possível identificá-los⁵⁵.

O alcance do conhecimento dos aspectos e da manifestação clínica do LES trouxe a aceitabilidade de que as neoplasias malignas podem ser um risco associado à doença, em comparação com a população em geral⁵². Segundo a literatura científica, alguns dos tipos de cânceres se destacam e têm maior chance de ocorrer, como o linfoma não Hodgkin (LNH), câncer de pele e câncer de pulmão⁵⁷.

Como exemplo, pode ser citado um dos processos sugeridos que explica o desenvolvimento de linfomas em pacientes com LES: a própria doença proporciona um desalinhamento no sistema imunitário humoral e celular. Tal circunstância, conjugada à estimulação crônica de células B (linfócito B), pode resultar na aparição de clones malignos de células B⁵⁶.

Contudo, existem teorias que atribuem à terapia imunossupressora o papel de fator contribuinte para o desenvolvimento de neoplasias malignas^{56,58}. Fármacos como a ciclofosfamida e azatioprina parecem favorecer um episódio de malignidade secundária⁵⁸. Pacientes com doença inflamatória intestinal tratados com azatioprina, em relação à população em geral, podem ter o risco, de até quatro vezes mais, de desenvolver linfoma⁵⁹. Ainda, há evidências que apontam a maior incidência de câncer em pacientes transplantados⁶⁰, fundamentando ainda mais a importância do alerta.

Existe reconhecimento enfático de que a imunossupressão é um fator de risco proeminente para o desenvolvimento de LNH. A manifestação de alguns tipos de linfomas associa-se a infecções, e as mesmas, podem desempenhar o papel de agente etiológico para essa condição clínica⁶¹.

Ainda com relação ao fator infecção, é de extrema relevância salientar que a imunossupressão, decorrente da ação de substâncias farmacêuticas como a ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato e glicocorticoides, pode ampliar a margem de perigo para um quadro de infecção bacteriana. Isso também procede para o aumento do risco de infecções oportunistas (parasitas, protozoários, fungos e micobactérias)^{62,63}.

Esse agravo acontece devido ao efeito de mielossupressão, que proporciona uma maior suscetibilidade aos usuários desses medicamentos. Se o episódio infeccioso se fizer presente, o mesmo deve ser tratado, porém o estado de saúde do paciente, bem como os imunossupressores em uso, devem ser considerados para a escolha e adequação da terapia^{62,63}.

A artrite séptica caracteriza-se por uma infecção atípica que pode suceder nesses casos. O seu diagnóstico pode ser dificultoso devido à ação de agentes corticosteroides e à administração prévia de antimicrobianos, que podem mascarar os sintomas ou interferir nos resultados de exames laboratoriais (análise do líquido sinovial)⁶².

Exige-se advertir sobre vacinas atenuadas (vírus vivos) em pacientes que utilizam azatioprina e atenção cautelosa deve ser prestada para imunossuprimidos em geral. Essas vacinas podem ser exemplificadas como a de febre amarela, rubéola, entre outras⁶³.

Os corticosteroides, também uma das vertentes terapêuticas em LES e DC, podem predispor o paciente a complicações. A indução a osteoporose pode ocorrer, assim, um plano de prevenção deve ser seguido^{62,63}. Na DC somam-se os efeitos dos corticosteroides com a deficiência de absorção alimentar, elevando a redução da densidade mineral óssea^{63,64}. A resistência à insulina e evolução em diabetes *mellitus* tipo 2 também podem ser eventos decorrentes de doses elevadas de corticosteroides. Além disso, catarata subcapsular posterior (relacionada ao uso prolongado) e osteonecrose ou necrose avascular tornam-se riscos que podem se fazer presentes⁶².

A ciclofosfamida, por sua vez, possui uma carga de relatos de episódios não desejáveis, similarmente. Dentre tais acontecimentos, pode-se ressaltar a infertilidade dos pacientes do sexo masculino, sendo um fator que deve ser muito bem esclarecido ao usuário antes do início do tratamento, assim como, se for de escolha do paciente, discorrer sobre a possibilidade de armazenagem de esperma⁶². Pacientes do sexo feminino que apresentem fatores de risco, como idade (30-40 anos) e exposição à dose cumulativa do medicamento, estão sujeitas a desenvolverem falência ovariana precoce (menopausa precoce) e amenorreia hipergonadotrófica^{65,66}. A ciclofosfamida também é um elemento de predisposição ao câncer de bexiga, porém essa condição pode ser amenizada com uma hidratação adequada e utilização de substâncias com ação uroprotetora⁶².

O metotrexato é teratogênico e deve ser ponderado na intenção de uma gravidez. Tempo de *washout* de 6 semanas, concomitante a doses altas de ácido fólico, deve ser indicado e inclusive também para os homens nessa mesma situação, para a normalização da espermatogênese⁶⁷. O metotrexato também pode ser o causador de hepatotoxicidade e fibrose pulmonar^{63,68}.

O tratamento com infliximabe (agente anti-TNF) pode predispor o usuário ao desenvolvimento de tuberculose⁶⁹. Como já exposto na Tabela 3.4, exames clínicos e laboratoriais devem ser considerados. Semelhantemente, indivíduos que vão iniciar o uso desse medicamento deverão ser examinados quanto à presença de marcadores de hepatite B, pois existe o risco de reativá-la. Na teoria, a progressão da hepatite C também pode ser uma complicação⁷⁰.

Diante de qualquer suspeita ou certificação de um evento adverso, o profissional de saúde, em meio às atribuições da área, assume o papel de vigilante e tem o dever de disseminar essa informação aos órgãos de vigilância responsáveis, a fim de contribuir com o conhecimento dos efeitos da substância farmacêutica, bem como para que, se necessário, condutas de alerta possam ser credenciadas ao medicamento. No Brasil, o portal *online* da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) fornece suporte para que possam ser registradas as notificações de eventos adversos e até mesmo o próprio paciente e/ou familiares são primordiais para colaborar com esse mecanismo de gestão de risco (<http://portal.anvisa.gov.br/notivisa>).

O Formulário 3 (Quadro 3.3) sintetiza um modelo de instrumento que o farmacêutico pode utilizar para coletar dados do paciente, da doença e dos medicamentos e as experiências vivenciadas relacionadas a esses fatores, a fim de realizar o estudo do caso do paciente e construir um plano de atuação.

Quadro 3.3 Formulário 3 – Dados importantes para o acompanhamento farmacoterapêutico^{25,42}				
Dados sociodemográficos e pessoais do paciente				
Nome: _____ Endereço: _____ Telefones: _____ Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: _____ Sexo: F (<input type="checkbox"/>) M (<input type="checkbox"/>) Peso: _____ Altura: _____ Grau de escolaridade: _____ Profissão: _____ Quantas pessoas moram com o paciente: _____ Nome do cuidador: _____ Médico assistente: _____ CRM: _____ Telefones: _____				
Avaliação da farmacoterapia				
Data do diagnóstico (início): _____ Paciente fumante: Não (<input type="checkbox"/>) Sim (<input type="checkbox"/>) Mulher em idade fértil ou gestante: Não (<input type="checkbox"/>) Sim (<input type="checkbox"/>) Portador de outras doenças: Não (<input type="checkbox"/>) Sim (<input type="checkbox"/>) Se sim, quais: _____				
Medicamentos em uso:				
Medicamento	Regime posológico	Tempo de uso	Indicação	Prescritor
*Descrever todos os medicamentos em uso. Histórico de manifestação de efeitos adversos ou eventos possivelmente relacionados com o uso dos medicamentos:				
Medicamento	Episódio	Tempo de duração do episódio	Conduta	
*Descrever todos os eventos. Obs.: destacar informações importantes e, se for necessário, realizar o encaminhamento adequado.				

Continua >>

>> Continuação

Quadro 3.3				
Formulário 3 – Dados importantes para o acompanhamento farmacoterapêutico ^{25,42}				
Exames laboratoriais				
Data				
Plaquetas				
Hemoglobina				
Leucócitos				
Neutrófilos				
ALT/TGP				
AST/TGO				
Fosfatase alcalina				
Creatinina				
Colesterol total				
HDL				
LDL				
Triglicerídeos				
Ácido úrico				
Ureia				

*Acrescentar exames necessários para cada caso ou condição clínica.

Obs.: destacar alterações importantes nos resultados dos exames laboratoriais e, se for necessário, realizar o encaminhamento adequado.

■ Referências

1. Lerner A, Jeremias P, Matthias T. The World Incidence and Prevalence of Autoimmune Diseases is Increasing. *International Journal of Celiac Disease*. 2015;3(4):151-5.
2. Lerner A, Matthias T. Changes in intestinal tight junction permeability associated with industrial food additives explain the rising incidence of autoimmune disease. *Autoimmunity reviews*. 2015;14(6):479-89.
3. Aaron L. The last two millennias echo-catastrophes are the driving forces for the potential genetic advantage mechanisms in celiac disease. *Medical Hypotheses*. 2011;77(5):773-6.
4. Lorenz HM, Herrmann M, Kalden JR. The pathogenesis of autoimmune diseases. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation Supplementum*. 2001;235:16-26.
5. Rosenblum MD, Gratz IK, Paw JS, Abbas AK. Treating Human Autoimmunity: Current Practice and Future Prospects. *Science translational medicine*. 2012;4(125):125sr1-sr1.
6. Aharoni R. Immunomodulation neuroprotection and remyelination - the fundamental therapeutic effects of glatiramer acetate: a critical review. *Journal of autoimmunity*. 2014;54:81-92.
7. Allam JP, Novak N. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2017.
8. Klasco RK. DRUGDEX System [internet database]. Greenwood Village (Colorado): Thomson Micromedex; [1974-2017]; 2017 [cited 2017 Abr 14] Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian?partner=true>>.

9. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 [cited 2017 Abr 14] Disponível em: <<http://web.b.ebscohost.com/dynamed/search/basic?sid=1b718e81-5e09-4f90-84e7-88916b9b6e5a%40sessionmgr104&vid=0&hid=107>>.
10. Fox RI, Kang HI. Mechanism of action of antimalarial drugs: inhibition of antigen processing and presentation. *Lupus*. 1993;2(Suppl. 1):S9-12.
11. Fox R. Anti-malarial drugs: possible mechanisms of action in autoimmune disease and prospects for drug development. *Lupus*. 1996;5(Suppl. 1):S4-10.
12. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*. 2006;15(5):308-18.
13. Pons-Estel GJ, Catoggio LJ, Cardiel MH, Bonfa E, Caeiro F, Sato E, et al. Lupus in Latin-American patients: lessons from the GLADEL cohort. *Lupus*. 2015;24(6):536-45.
14. Chagas Medeiros MM, Bezerra MC, Braga FNHF, Justa Feijão MRM, Gois ACR, Rebouças VCR, et al. Clinical and immunological aspects and outcome of a Brazilian cohort of 414 patients with systemic lupus erythematosus (SLE): comparison between childhood-onset, adult-onset, and late-onset SLE. *Lupus*. 2016;25(4):355-63.
15. Deapen D, Escalante A, Weinrib L, Horwitz D, Bachman B, Roy-Burman P, et al. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 1992;35(3):311-8.
16. Manson JJ, Rahman A. Systemic lupus erythematosus. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2006;1(1):6.
17. Shevach EM. Regulatory T cells in autoimmunity*. *Annual review of immunology*. 2000;18:423-49.
18. Chee MRM. Systemic lupus erythematosus. *BMJ Best practice*. 2016.
19. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet (London)*. 2007;369(9561):587-96.
20. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(2):195-205.
21. Wozniacka A, McCauliffe DP. Optimal use of antimalarials in treating cutaneous lupus erythematosus. *American journal of clinical dermatology*. 2005;6(1):1-11.
22. Fernandes Moca Trevisani V, Castro AA, Ferreira Neves Neto J, Atallah AN. Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(2):Cd002265.
23. Fine DM. Pharmacological therapy of lupus nephritis. *Jama*. 2005;293(24):3053-60.
24. Henderson L, Masson P, Craig JC, Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, et al. Treatment for lupus nephritis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;12:Cd002922.
25. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: Lúpus eritematoso sistêmico. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
26. American Society of Health System Pharmacists, Inc., DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. 233143, Chloroquine; [updated 2016 Jan 19, cited place cited date here]; [about 9 screens]. Available from <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=dnh&AN=233143&site=dynamed-live&scope=site>. Registration and login required.
27. Truven Health Analytics. DynaMed Plus [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. 233143, Chloroquine; [updated 2016 Jan 19, cited place cited date here]; [about 9 screens]. Available from <http://www.dynamed.com/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=233143>. Registration and login required.
28. Truven Health Analytics. DynaMed Plus [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. Record No. 233144, Hydroxychloroquine; [updated 2016 Jan 20, cited place cited date here]; [about 7 screens]. Available from <http://www.dynamed.com/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=233144>. Registration and login required.
29. American Society of Health System Pharmacists, Inc., DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. 233144, Hydroxychloroquine; [updated 2016 Jan 20, cited place cited date here]; [about 7 screens]. Available from <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=dnh&AN=233144&site=dynamed-live&scope=site>. Registration and login required.
30. Podolsky DK. Inflammatory Bowel Disease. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(6):417-29.

31. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinskas L, Geboes K, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*. 2006;55(Suppl 1):i1-i15.
32. M'Koma AE. Inflammatory Bowel Disease: An Expanding Global Health Problem. *Clinical Medicine Insights Gastroenterology*. 2013;6:33-47.
33. Burisch J, Munkholm P. Inflammatory bowel disease epidemiology. *Current opinion in gastroenterology*. 2013;29(4):357-62.
34. Hovde Ø, Moum BA. Epidemiology and clinical course of Crohn's disease: Results from observational studies. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2012;18(15):1723-31.
35. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflammatory bowel diseases*. 2006;12 Suppl 1:S3-9.
36. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology*. 2001;120(5):1093-9.
37. Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2009;7(8):874-81.
38. Collins PD, Mpofu C, Watson AJ, Rhodes JM. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(2):Cd000279.
39. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9853):1590-605.
40. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(1):91-9.
41. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;11(2):135-49.
42. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: Doença de Crohn. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
43. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's & colitis*. 2010;4(1):7-27.
44. Reese G, Woodfield G, Patel P. Crohn's Disease. *BMJ Best Practice* 2016.
45. Turner D, Zlotkin SH, Shah PS, Griffiths AM. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009(1):Cd006320.
46. Shen J, Ran HZ, Yin MH, Zhou TX, Xiao DS. Meta-analysis: the effect and adverse events of Lactobacilli versus placebo in maintenance therapy for Crohn disease. *Internal medicine journal*. 2009;39(2):103-9.
47. Srinivasan R, Akobeng AK. Thalidomide and thalidomide analogues for induction of remission in Crohn's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009(2):Cd007350.
48. Borgaonkar M, MacIntosh D, Fardy J, Simms L. Anti-tuberculous therapy for maintaining remission of Crohn's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2000(2):Cd000299.
49. McDonald JW, Feagan BG, Jewell D, Brynskov J, Stange EF, Macdonald JK. Cyclosporine for induction of remission in Crohn's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005(2):Cd000297.
50. Kefalakes H, Stylianides TJ, Amanakis G, Kolios G. Exacerbation of inflammatory bowel diseases associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: myth or reality? *European journal of clinical pharmacology*. 2009;65(10):963-70.
51. Chee MM, Madhok R, Oates JC, Olsen NJ. Lúpus eritematoso sistêmico [Internet]. London: BMJ Publishing Group Ltd; 2016 [cited 2017 Fev 16]. Available from: <http://brasil.bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/103/follow-up/recommendations.html>.
52. Reese G, Smith PJ, Ford C, Das KM, Mansfield J. Doença de Crohn [Internet]. London: BMJ Publishing Group Ltd; 2016 [cited 2017 Abr 5]. Available from: <http://brasil.bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/42/follow-up/recommendations.html>.
53. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010;4(1):7-27.

54. Chee MM, Madhok R, Oates JC, Olsen NJ. Lúpus eritematoso sistêmico [Internet]. London: BMJ Publishing Group Ltd; 2016 [cited 2017 Abr 13]. Available from: <http://brasil.bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/103/treatment/details.html>.
55. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Serviços farmacêuticos na atenção básica à saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
56. Gayed M, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A, Gordon C. Lupus and cancer. *Lupus*. 2009;18(6):479-85.
57. Björnådal L, Löfström B, Yin L, Lundberg IE, Ekbom A. Increased cancer incidence in a Swedish cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Scandinavian Journal Of Rheumatology*. 2002;31(2):66-71.
58. Bernatsky S, Joseph L, Boivin J-F, Gordon C, Urowitz M, Gladman D, et al. The relationship between cancer and medication exposures in systemic lupus erythematosis: a case-cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(1):74-9.
59. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut*. 2005;54(8):1121-5.
60. Kyllönen L, Salmela K, Pukkala E. Cancer incidence in a kidney-transplanted population. *Transplant International*. 2000;13(S1):S394-S8.
61. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet*. 380(9844):848-57.
62. Chee MM, Madhok R, Oates JC, Olsen NJ. Lúpus eritematoso sistêmico [Internet]. London: BMJ Publishing Group Ltd; 2016 [cited 2017 Fev 15]. Available from: <http://brasil.bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/103/follow-up/complications.html>.
63. Reese G, Smith PJ, Ford C, Das KM, Mansfield J. Doença de Crohn [Internet]. London: BMJ Publishing Group Ltd; 2016 [cited 2017 Abr 6]. Available from: <http://brasil.bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/42/follow-up/complications.html>.
64. British Society of Gastroenterology. Guidelines for osteoporosis in inflammatory bowel disease and coeliac disease. 2007.
65. Katsifis GE, Tzioufas AG. Ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with pulsed intravenous cyclophosphamide. *Lupus*. 2004;13(9):673-8.
66. Manger K, Wildt L, Kalden JR, Manger B. Prevention of gonadal toxicity and preservation of gonadal function and fertility in young women with systemic lupus erythematosus treated by cyclophosphamide: The PREGO-Study. *Autoimmunity reviews*. 2006;5(4):269-72.
67. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010;4(1):63-101.
68. Khan N, Abbas AM, Whang N, Balart LA, Bazzano LA, Kelly TN. Incidence of liver toxicity in inflammatory bowel disease patients treated with methotrexate: a meta-analysis of clinical trials. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(2):359-67.
69. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD, et al. Tuberculosis Associated with Infliximab, a Tumor Necrosis Factor α -Neutralizing Agent. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(15):1098-104.
70. Esteve M, Saro C, González-Huix F, Suarez F, Forné M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut*. 2004;53(9):1363-5.



Cuidado Farmacêutico dos Pacientes sob Tratamento do Câncer

Annemeri Livinalli

Eliana Carla Armelin Benites

Elisangela da Costa Lima

Flavia Campos Barcelos

Sheilla Siedler Tavares

Luciane Cruz Lopes

Fisiopatologia e dados epidemiológicos dos tumores mais prevalentes em adultos

Câncer é o termo utilizado para designar um grupo de doenças no qual há divisão celular anormal, sem controle, com capacidade de invadir tecidos adjacentes e espalhar-se para outras partes do organismo através da corrente sanguínea e do sistema linfático¹.

Dados do projeto GLOBOCAN, da Organização Mundial de Saúde (OMS), responsável pela publicação das estimativas de incidências, mortalidade e prevalência dos principais tipos de câncer, mostram que em 2012 foi estimada a ocorrência de 14,1 milhões novos casos de câncer no mundo (exceto câncer de pele não melanoma) e 8,2 milhões de mortes em decorrência desse grupo de doenças².

No Brasil, a estimativa para o biênio 2018-2019 é de que ocorram cerca de 600 mil casos novos de câncer para cada ano. Excluindo o câncer de pele não melanoma, espera-se que ocorram cerca de 420 mil casos novos de câncer, sendo que os mais frequentes serão o câncer de próstata (68 mil) e de mama (60 mil)³.

Estimativas de prevalência de 5 anos mostram que o câncer de mama é o tipo mais prevalente no mundo, seguido pelo câncer de próstata, colorretal, de pulmão e colo uterino². Na Tabela 4.1 estão descritas as estimativas de casos novos no Brasil (2018) e no mundo (2012).

Tabela 4.1
Estimativas para os anos de 2012 e 2018 do número de casos novos de câncer

Tipo de câncer	Estimativa de casos novos no mundo (2012) ²	Estimativa de casos novos no Brasil (2018) ³
Próstata	1,1 milhão	68.220
Mama	1,7 milhão	59.700
Cólon e reto	1,4 milhão	36.360
Pulmão, traqueia e bronquio	1,8 milhão	31.270
Colo de útero	528 mil	16.370

■ Câncer de mama

É o tipo de câncer de maior incidência e a principal causa de morte em mulheres no mundo². A classificação da OMS reconhece mais de 20 subtipos diferentes. A etiologia desse tipo de câncer é multifatorial, envolvendo fatores endócrinos e reprodutivos, incluindo nuliparidade, primeiro filho após os 30 anos de idade e história hormonal. Consumo de bebida alcoólica, uso de certos contraceptivos, reposição hormonal durante menopausa, dieta altamente calórica e sedentarismo também são fatores envolvidos nesse tipo de tumor^{2,4}.

Apenas uma pequena proporção da população desenvolve o câncer de mama devido à predisposição familiar. Até o momento, dois genes mutados foram identificados e são fatores de alto risco: BRCA1 e BRCA2. Está fortemente associado com o tipo histológico e com o padrão de alterações moleculares, tais como expressão de receptor de estrogênio e progesterona, superexpressão da proteína fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2)⁵.

■ Câncer de próstata

Câncer de próstata é o segundo tipo mais diagnosticado em homens e a quinta causa de morte por câncer nessa população². Os principais fatores de risco identificados na ocorrência do câncer de próstata são: idade, história familiar de câncer e dieta rica em gordura⁶. Sua incidência aumenta consideravelmente com a idade, sendo esse o fator de risco mais bem estabelecido. Carcinoma de próstata é muitas vezes detectado em homens acima dos 60 anos. Somente 1% dos cânceres de próstata é detectado em homens abaixo dos 50 anos de idade².

■ Câncer de cólon e reto

É o terceiro tipo de câncer mais comum em homens e o segundo mais comum em mulheres, sendo a quarta causa de morte por câncer no mundo, estimando-se 694.000 mortes².

O câncer colorretal representa uma doença complexa com alterações genéticas, muitas vezes associadas à progressão de uma lesão pré-maligna (adenoma) para um adenocarcinoma invasivo⁷.

Seu desenvolvimento pode ser decorrente de uma síndrome familiar ou de doença inflamatória intestinal, sendo que em cada uma das situações a doença apresenta características diferentes. O consumo de carne vermelha, carne processada e bebida alcoólica é fator de risco para o câncer colorretal. Gordura corporal e gordura abdominal também são causas para ocorrência dessa neoplasia⁸.

Mais de 65% dos novos casos ocorreram em países com alto ou muito alto índice de desenvolvimento humano. É considerada uma doença do “estilo de vida”, visto que sua incidência é maior em países com alta ingestão calórica e de gordura animal, e população sedentária².

É o mais frequente em homens e o terceiro em mulheres, sendo a principal causa de morte em ambos os sexos em todas as idades².

■ Câncer de pulmão

A causa mais comum desse tipo de câncer é o cigarro², além dos diversos carcinógenos químicos, como as nitrosaminas⁹. Estima-se que o tabagismo seja responsável por cerca de 90% dos casos de câncer de pulmão nos países desenvolvidos².

São tumores definidos pela morfologia, mas nos últimos 10 anos começaram a ser classificados também com base nas características genéticas e, mais recentemente, foi incluída a imunistoquímica¹⁰. A OMS o divide em duas classes: câncer de pulmão de pequenas células e câncer de pulmão de não pequenas células⁹.

■ Câncer de colo de útero (cervical)

É o quarto tipo de câncer mais comum e que causa a morte de mulheres no mundo².

Dados da OMS apontam para a ocorrência de 70% dos casos em áreas com baixo ou médio nível de desenvolvimento humano. Quase 1/5 de todos os novos casos é diagnosticado na Índia².

Dentre os fatores associados a esse tipo de câncer, a infecção por papilomavírus humano (HPV) está intimamente envolvida. Infecção por HPV é a doença sexualmente transmitida mais comum no mundo, cerca de 291 milhões de mulheres apresentam infecção por HPV em algum período da vida².

Câncer na infância e adolescência

O câncer em crianças e adolescentes é uma doença bastante rara.

No Brasil, para os anos de 2018 e 2019, estimaram-se 12.500 casos novos em crianças e adolescentes até os 19 anos de idade. Em nosso país, a exemplo dos Estados Unidos e demais países desenvolvidos, o câncer foi a segunda causa de

óbito em indivíduos com idade de 0 a 19 anos, sendo precedido apenas por causas externas³.

A mortalidade pela doença varia bastante entre países desenvolvidos e em desenvolvimento. Em 2016, nos Estados Unidos, a estimativa de óbitos por câncer pediátrico foi de 1.250 casos para crianças de 0 a 14 anos, enquanto no Brasil, no ano de 2013, foram registradas 2.800 mortes para indivíduos de 0 a 19 anos¹¹.

Dados estatísticos americanos, de 1975 a 2012, registraram um aumento progressivo na incidência de câncer na infância na ordem de 0,6% ao ano. Por outro lado, as taxas de mortalidade diminuíram progressivamente, passando de 58% entre 1975 e 1977 para 83% entre 2005 e 2011, resultados estes que se devem ao avanço em diagnóstico precoce, estratificação de risco e tratamentos adequados a cada tipo de doença¹¹.

O câncer pediátrico é uma doença diversa das demais neoplasias que acometem os pacientes adultos. Em seu comportamento biológico apresenta maior agressividade e invasão rápida. Porém, devido a essa peculiaridade, tem maior sensibilidade a tratamentos citotóxicos como quimioterapia e radioterapia³.

Dentre as neoplasias malignas que acometem a faixa etária pediátrica até os 19 anos, as leucemias são as mais frequentes (Tabela 4.2), sendo a leucemia linfóide aguda o subtipo mais comum³.

Tabela 4.2 Prevalência das doenças neoplásicas na infância ³	
Tipo de câncer	Prevalência (%)
Leucemias	25-35
Tumores de sistema nervoso central	8-15
Tumores embrionários	20
Carcinomas	> 5

A etiologia do câncer em crianças ainda é motivo de estudos. Não há fatores de risco bem determinados que possam ser atribuídos à sua gênese e, desta forma, possam tornar-se objeto de prevenção. Até o presente momento o diagnóstico precoce ainda é uma grande contribuição ao prognóstico nestes casos. Algumas síndromes genéticas estão relacionadas à maior incidência de câncer pediátrico, como a síndrome de Down. Quanto ao gênero, considerando todos os tipos de câncer na infância, dados apontam uma ligeira predileção pelo sexo masculino e pela cor branca¹².

Quanto aos fatores de risco, pouco se pode atribuir a fatores ambientais, exceto a radiação ionizante e exposição prévia a quimioterapia. Com relação aos pais, metanálises demonstram apenas correlação com a exposição materna a pesticidas. Outros fatores, como peso ao nascimento e idade dos pais, também vêm ganhando consistência¹³.

■ Leucemias agudas

As leucemias agudas são doenças clonais, ou seja, são oriundas de uma única célula. A mais comum na infância é a leucemia linfóide aguda (LLA), seguida pela leucemia mieloide aguda (LMA). Ambas são originárias da medula óssea e, por tratar-se de linhagem hematogênica, são consideradas sistêmicas, podendo infiltrar órgãos como fígado, baço, sistema nervoso central e testículos¹⁴.

A LLA, é a neoplasia maligna mais comum na faixa etária pediátrica, perfazendo cerca de 25% de todas as doenças de 0 a 15 anos de idade, com um pico de incidência entre 2 e 3 anos¹⁵.

Os fatores de risco para desenvolvimento da doença são os mesmos citados anteriormente. Doenças genéticas constitucionais, como síndrome de Down, neurofibromatose, síndrome de Bloom, anemia de Fanconi, ataxia telangiectásica e síndrome de Li-Fraumeni conferem também maior risco para desenvolver LLA. A gênese pré-natal está relacionada a mais de uma alteração genômica, aparentemente a primeira pode ocorrer intraútero e a segunda é adquirida pós-natal. A classificação da doença está relacionada à linhagem da qual deriva; basicamente podemos ter LLA B derivada ou T derivada em diversos graus de maturação¹⁶.

Os principais fatores prognósticos da LLA estão relacionados à idade, resposta aos glicocorticoides e alterações genéticas clonais¹⁷.

A LMA perfaz cerca de 20% das leucemias da criança e é considerada como uma doença mieloproliferativa. Similarmente à LLA, pode estar relacionada a síndromes genéticas hereditárias e adquiridas, como síndrome de Down, monossomia do 7 familiar, anemia de Fanconi, disceratose congênita e síndrome de Bloom, entre outras¹⁸.

■ Tumores de sistema nervoso central

Os tumores de sistema nervoso central (SNC) são bastante importantes na infância, uma vez que compreendem a segunda neoplasia maligna mais comum na infância e adolescência. Espera-se que ocorram cerca de 4.350 casos novos ao ano em pacientes com idade entre 0 e 19 anos¹⁹.

Ocorrem geralmente em crianças abaixo de 5 anos de idade. Podem ter origem em qualquer célula do SNC: gliais, epêndima, coróide e também pode haver tumores de células germinativas originários da sela túrcica. Apresentam diversos graus de malignidade de acordo com características histológicas e moleculares. Além disso, existem os tumores de origem embrionária, como o meduloblastoma, que se localiza no cerebelo, e o tumor neuroectodérmico primitivo hemisférico ou de pineal. Quanto a fatores de risco na gênese da doença, permanecem ainda muitas lacunas, porém algumas síndromes como Turcot, Li-Fraumeni e Gorlin podem estar associadas a alguns tipos histológicos específicos¹⁹.

Princípios gerais do tratamento

O tratamento do câncer de um modo geral varia conforme o estágio da doença ao diagnóstico podendo, além dos antineoplásicos, ser empregadas técnicas cirúrgicas e radioterapia, entre outras. Seu emprego pode ter diferentes objetivos terapêuticos²⁰:

- curativo: tratamento com intenção de cura;
- paliativo: tratamento para alívio de sintomas relacionados à neoplasia, sem intenção de cura;
- adjuvante: tratamento administrado após tratamento local (cirurgia ou radioterapia), empregado quando não há evidência macroscópica de doença residual;
- neoadjuvante: tratamento administrado antes do tratamento local. Serve para avaliar *in vivo* a sensibilidade do tumor aos antineoplásicos, observando-se a resposta clínica.

No caso do câncer de mama do tipo carcinoma ductal *in situ* o tratamento consiste de mastectomia total ou ressecção focal com margens negativas, conservando a mama, e subsequente radioterapia²¹.

Em se tratando de um tumor invasivo, opta-se por diferentes modalidades de tratamento combinados, incluindo cirurgia de ressecção do tumor primário e terapia adjuvante com antineoplásicos, hormonioterapia ou ambas, seguidos por radioterapia²². Havendo metástase, a escolha do tratamento deve considerar diferentes fatores, que incluem: idade da paciente, comorbidades, *performance status*, local e quantidade de metástases, padrão do receptor hormonal, tratamento prévio e resposta prévia. Assim, a paciente poderá receber tratamento hormonal e antineoplásico²³.

No câncer de próstata, os tratamentos variam desde a vigilância ativa, prostatectomia radical, implante de radioisótopos intersticiais (braquiterapia), no caso do tumor estágio I, até hormonioterapia indicada no estágio IV e antineoplásicos, no caso dos tumores recorrentes²⁴.

No tratamento do câncer colorretal faz-se a opção pela ressecção do tumor cirurgicamente (estádio I) ou acrescenta-se radioterapia e antineoplásicos no pré-operatório e/ou pós-operatório (estádios II-III). No estágio IV faz-se a cirurgia e administram-se antineoplásicos e radioterapia⁷.

A abordagem terapêutica no câncer de pulmão não difere muito em relação ao câncer colorretal. A ressecção cirúrgica minimamente invasiva é indicada nos estádios I e II. No estágio III administram-se agentes antineoplásicos e submete-se o paciente à radioterapia. Terapia paliativa é reservada aos pacientes diagnosticados em estágio avançado (estádio IV)²⁵.

No câncer de colo de útero novamente é indicado realizar cirurgia, combinada ou não com radioterapia ou terapia antineoplásica, conforme o estágio da doença ao diagnóstico²⁶.

A exemplo do que foi descrito nos princípios gerais do tratamento do câncer em adultos, os tumores da infância e adolescência também são controlados por meio de cirurgia, radioterapia e terapia antineoplásica, conforme o tipo de tumor e estágio ao diagnóstico. Com vistas a minimizar os efeitos adversos tardios nessa população, os pesquisadores procuram estratificar cada vez mais os pacientes, a fim de reservar a terapia mais tóxica somente aos pacientes com pior prognóstico e com doenças mais agressivas, preservando os pacientes com doença responsiva, estágios iniciais e de melhor prognóstico.

■ Grupos farmacológicos

O arsenal terapêutico para o enfrentamento do câncer se constitui de medicamentos capazes de interferir nos mecanismos de sobrevivência, proliferação e migração celulares²⁰.

Agentes antineoplásicos

Representam um extenso grupo de fármacos que, através de mecanismos complexos de interação com DNA, RNA e proteínas celulares, promove alterações nos processos de divisão, proliferação e crescimento celulares, inibindo e/ou diminuindo a habilidade de replicação celular^{27,28}.

No entanto, tal ação citotóxica, não sendo seletiva, atinge indistintamente tanto as células tumorais (alvo), quanto células constituintes normais, principalmente aquelas provenientes de tecidos com maior atividade mitótica, como medula óssea, epitélio gastrointestinal, pele e anexos cutâneos, mucosas, epitélio germinativo e estruturas embrionárias^{28,29}. Assim, os pacientes terapêuticamente expostos a esses agentes apresentam com frequência reações adversas, tais como anemia, leucopenia, náuseas, vômitos, alopecia, dermatites e efeitos tóxicos em diversos órgãos como coração, rins e pulmões^{28,30}.

Quanto à especificidade de ação no ciclo celular, os fármacos antineoplásicos podem ser classificados em ciclo-inespecíficos (acomete células dentro e fora do ciclo, ou seja, em repouso) e ciclo-específicos (acomete unicamente células dentro do ciclo proliferativo). Dentre estes últimos, os que atuam em uma determinada fase do ciclo (preparo e síntese de componentes, mitose ou finalização da replicação – G1, S, G2 e M) recebem a classificação de agentes fase-específicos, enquanto os que possuem espectro de ação em diferentes fases do ciclo são conhecidos como agentes não fase-específicos^{29,31}.

A combinação de dois ou mais agentes antineoplásicos (poliquimioterapia) constitui importante estratégia terapêutica, pela promoção de ação efetiva sobre células cancerosas que se encontrem em diferentes fases do ciclo celular. Para tanto, a escolha deve se basear em fármacos com diferentes mecanismos de ação e ciclo-especificidade, bases bioquímicas para o sinergismo e diferentes perfis de toxicidade^{29,32}.

Considerando as diferentes formas de promoverem sua ação citotóxica ou imunomoduladora, os agentes antineoplásicos se encontram subdivididos em diferentes classes, apresentadas na Tabela 4.3³³.

Tabela 4.3
Agentes antineoplásicos e seus mecanismos de ação

Classes	Medicamentos	Mecanismo de ação
Alquilantes	Ciclofosfamida, clorambucil Ifosfamida, bussulfano Tiotepa, carmustina Estreptozocina, dacarbazina, temozolamida, lomustina Melfalano	Produzem ligações covalentes entre seu grupo alquil e grupamentos presentes no DNA, RNA e proteínas, impedindo sua replicação Agentes não fase-específicos
Antimetabólitos	Metotrexato, fludarabina Fluorouracila, tioguanina Capecitabina, citarabina Gemcitabina, cladribina Mercaptopurina Pemetrexede, azacitidina Decitabina	Interferem em vias metabólicas envolvidas na síntese do DNA por semelhança estrutural e funcional às moléculas normais Agentes fase-específicos (S)
Antibióticos citotóxicos e substâncias relacionadas	Doxorrubicina, idarrubicina Daunorrubicina, mitoxantrona Epirubicina, mitomicina Dactinomicina Bleomicina	Intercalam-se entre pares de bases da hélice de DNA, evitando replicação e produção RNAm Agentes não fase-específicos
Alcaloides de plantas e outros produtos naturais	Alcaloides da vinca • Vincristina • Vimblastina • Vinorelbina • Vinflunina	Ligam-se à tubulina, impedindo sua polimerização em microtubulina, componente essencial para o fuso mitótico Agentes fase-específicos (M)
	Taxanos • Paclitaxel • Docetaxel • Cabazitaxel Derivados de podofilotoxina • Etoposido • Teniposido	Interagem com o complexo topoisomerase-DNA, interferindo na transcrição e replicação Agentes fase-específicos (S e G2)
Outros agentes antineoplásicos	Compostos de platina Cisplatina Carboplatina Oxaliplatina	Induzem ligações entre as hélices do DNA e dentro da própria hélice, inibindo a replicação e transcrição do RNA Agentes não fase-específicos
	Outros agentes Procabazina, trióxido de arsênio Hidroxiureia, vismodegibe Mitotano, carfilzomibe L-asparaginase, anagrelida Tretinoína, eribulina Topotecana, olaparibe Irinotecano, idalalisibe Bortezomibe	Mecanismos diversos Agentes não fase-específicos

Continua >>

>> Continuação

Tabela 4.3		
Agentes antineoplásicos e seus mecanismos de ação		
Classes	Medicamentos	Mecanismo de ação
Outros agentes antineoplásicos	Inibidores de tirosina quinase (TKI) <ul style="list-style-type: none">• Imatinibe, dasatinibe• Nilotinibe, lapatinibe• Pazopanibe, axitinibe	Inibidores enzimáticos capazes de bloquear rotas metabólicas envolvidas na patogenia de tumores, através da alteração da sinalização intracelular, inibição dos mecanismos de apoptose, indução de proliferação e bloqueio da diferenciação celular
	Inibidores do fator de crescimento epitelial (EGFR) <ul style="list-style-type: none">• Erlotinibe• Gefitinibe	Fármacos capazes de bloquear o receptor de EGFR (proteína fundamental para a regulação do crescimento e diferenciação)
	Inibidores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) <ul style="list-style-type: none">• Sunitinibe• Sorafenibe	Fármacos capazes de bloquear VEGF (fator que controla o processo de angiogênese)
	Inibidores da mTOR (<i>mammalian target of rapamycin</i>) <ul style="list-style-type: none">• Everolimus• Tensirolimus	Fármacos bloqueadores da proteína mTOR (relacionada ao crescimento tumoral e à translocação proteica)
	Anticorpos monoclonais <ul style="list-style-type: none">• Rituximabe, bevacizumabe• Trastuzumabe, panitumumabe• Cetuximabe, pertuzumabe	Fármacos capazes de se ligarem a alvos (antígenos) específicos expressos em determinados tipos de tumores

Adaptado de: Fuchs e Wannmacher, 2017; OMS, 2017 e Charlton e Spicer, 2016.

■ Terapia endócrina

A terapia endócrina, também conhecida pelo termo “hormonioterapia”, consiste na utilização de hormônios e antagonistas hormonais capazes de deter o crescimento de determinados tipos de células tumorais. São fármacos de grande relevância para o tratamento de neoplasias hormoniodependentes, como próstata, mama, útero e ovário^{29,31}.

O crescimento tumoral pode ser inibido através de hormônios que apresentam ações opostas, antagonistas hormonais ou agentes capazes de inibir diretamente a síntese de hormônios considerados relevantes^{31,34,35}.

Conforme seu mecanismo de ação, os hormônios e antagonistas hormonais utilizados no tratamento oncológico podem ser classificados em: estrogênios, antiestrogênios, antiandrogênios, progestagênios, inibidores de aromatase, análogos de LHRH (hormônio liberador do hormônio luteinizante) e corticosteroides^{29,30,34,35}.

A Tabela 4.4 apresenta os agentes hormonais e seus respectivos mecanismos de ação no tratamento de diferentes tipos de câncer.

Tabela 4.4
Principais agentes hormonais e seus mecanismos de ação em neoplasias

Classe	Medicamentos	Tipos de câncer	Mecanismo de ação
Estrogênios	Dietilbestrol	Próstata	Ação antiandrogênica pela supressão da produção de testosterona
Antiestrogênios	Tamoxifeno Fulvestranto	Mama Endométrio Ovário	Antagonistas dos receptores de estrogênio
Antiandrogênios	Bicalutamida Ciproterona Flutamida Enzalutamida	Próstata	Antagonistas dos receptores androgênicos
Progestogênios	Medroxiprogesterona Megestrol	Mama Endométrio	Progestágenos com propriedades antiestrogênicas; reduzem o número de receptores de LH
Análogos LHRH	Gosserrelina Leuprorrelina	Próstata Mama	Redução do nível plasmático de LH e FSH, determinando níveis de castração de testosterona e estradiol Inibição da síntese de LHRH
Inibidores de aromatase	Anastrozol Letrozol Exemestano	Mama	Redução da biossíntese de estrogênio pela inibição da enzima conversora de androgênio em estrogênio
Corticosteroides	Prednisona Metilprednisolona Dexametasona	Leucemia linfóide Mieloma Linfoma	Exercem efeitos inibitórios na produção de linfócitos

Fonte: Adaptação de Skeel, 2003, Gibson et al., 2009 e Kumar et al., 2006.

LH: hormônio luteinizante. LHRH: receptor do hormônio liberador do hormônio luteinizante. FSH: hormônio folículo estimulante.

A Tabela 4.5 mostra as características dos agentes antineoplásicos e inibidores de receptor hormonal utilizados no tratamento dos tumores mais prevalentes em adultos, crianças e adolescentes.

■ Imunoestimulantes

A conexão entre câncer e o sistema imune foi descoberta há mais de 100 anos. As citocinas são utilizadas no tratamento de alguns tipos de câncer como uma forma de imunoterapia não específica³⁶. Algumas citocinas, como interferon-alfa, utilizadas no tratamento de melanoma, leucemia mieloide crônica, leucemia de células pilosas, linfoma não Hodgkin folicular e sarcoma de Kaposi, interagem diretamente com as células tumorais, induzindo-as a apoptose e também a parar o crescimento. Citocinas como a interleucina-2, utilizada no tratamento do melanoma e do câncer de células renais, ativam células importantes do sistema imune, tais como as *natural killer*, células T e células dendríticas³⁶.

Tabela 4.5 Características dos agentes antineoplásicos e agentes hormonais						
Fármaco	Apresentações ³⁷	Precauções ³⁸	Contraindicações ³⁸	Categoria de risco na gravidez ³⁸	Efeitos Adversos ³⁸	Interação medicamentosa ³⁸
Cabazitaxel	Solução injetável 60 mg /1,5 mL	Grave reação de hipersensibilidade pode ocorrer. Todos os pacientes devem ser premedicados e imediatamente descontinuar a infusão e iniciar terapia de suporte caso ocorra reação O uso em pacientes ≥ 65 anos de idade tem risco aumentado de reações adversas, incluindo neutropenia	<ul style="list-style-type: none">Contagem de neutrófilos < 1.500 células/mm³Grave lesão renal (p. ex., bilirrubina ≥ 3 vezes o valor superior normal)grave reação de hipersensibilidade	D	Comum: alopecia, constipação, diarreia, perda do apetite, náusea e vômito, anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, dor lombar, astenia, neuropatia periférica, hematúria, tosse, dispnéia, fadiga, febre Graves: obstrução intestinal, diarreia, enterocolite, hemorragia gastrointestinal, perfuração gastrointestinal, enterocolite neutropênica, anemia, neutropenia febril, leucopenia, injúria renal, angústia respiratória, doença intersticial pulmonar, pneumonia intersticial, pneumonite	Contraindicadas: vacina com vírus vivo contra: sarampo, caxumba, rotavírus, rubéola, varicela Graves: vacina com vírus vivo contra: adenovírus, BCG, cólera, influenza, poliovírus, varíola, tifoide, febre amarela. Atazanavir, boceprevir, ceritinibe, cetoconazol, claritromicina, cobicistat, conivaptan, delavirdine, idelalisibe, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, tipranavir, voriconazol
Carboplatina	Solução injetável 10 mg/mL Pó liófilo 150 mg Pó liófilo 450 mg	Mielossupressão dose-dependente; o risco é aumentado em pacientes que receberam tratamento prévio com quimioterapia, incluindo cisplatina ou em combinação com outras terapias mielossupressoras; esse risco também é aumentado em pacientes com injúria renal. Anemia cumulativa pode necessitar de transfusão. Pode causar vômito grave, com risco aumentado nos pacientes que receberam previamente terapia emetogênica; deve-se considerar o uso de antiemético como pré-medicamento ou regime com dose alternativa.	Pacientes com grave reação alérgica a cisplatina, derivados da platina ou manitol Grave depressão da medula óssea Sangramento significativo	D	Comuns: alopecia, hipocalcemia, hipopotassemia, hipomagnesemia, hiponatremia, dor abdominal, diarreia, náusea, vômito, anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, elevação da fosfatase alcalina e TGO, ureia anormal, aumento da creatinina, dor	Contraindicadas: vacina de vírus vivo contra: sarampo, caxumba, rotavírus, rubéola, varicela Graves: vacina de vírus vivo contra: adenovírus, BCG, cólera, influenza, poliovírus, varíola, tifoide, febre amarela Topotecano, varfarina

Continua >>

> > Continuação

Tabela 4.5 Características dos agentes antineoplásicos e agentes hormonais					
Fármaco	Apresentações ³⁷	Precauções ³⁸	Contraindicações ³⁸	Categoria de risco na gravidez ³⁸	Efeitos Adversos ³⁸
Carbopla- tina		Reações anafiláticas ocorreram minutos após o início da administração; o risco é aumentado em paciente que fez uso prévio de componentes da platina. Utilizar com precaução em idosos, risco de ocorrer ou exacerbar SIADH ou hiponatremia. Monitorar os níveis de sódio quando iniciar o tratamento ou modificar as doses. Nessa população o risco de trombocitopenia e neuropatia periférica é aumentado Na administração desse medicamento deve-se evitar o uso de agulhas ou equipamentos contendo alumínio, pode ocorrer a formação de precipitado e perda da potência de carboplatina Anormalidades em testes da função hepática foram reportadas com doses acima das recomendadas Risco aumentado de neuropatia periférica em pacientes previamente tratados com cisplatina Perda reversível da visão foi reportada com doses acima da recomendada Perda auditiva foi reportada em pacientes pediátricos quando administradas doses acima das recomendadas em combinação com outros fármacos ototóxicos			Graves: mielossupressão, reação de hipersensibilidade, perda visual sem explicação, distúrbio visual

Continua > >

> > Continuação

Tabela 4.5 Características dos agentes antineoplásicos e agentes hormonais					
Fármaco	Apresentações ³⁷	Precauções ³⁸	Contraindicações ³⁸	Efeitos Adversos ³⁸	Interação medicamentosa ³⁸
Carmustina	Pó liófilo 100 mg Implante 7,7 mg	Toxicidade na medula óssea, leucopenia e trombocitopenia; risco aumentado com doses cumulativas e uso de cimetidina. Há relatos da ocorrência de fibrose pulmonar tardia (acima de 17 anos após o tratamento); risco aumentado associado com uso na infância e doses cumulativas > 1.400 mg/m ² . Reação local, incluindo extravasamento, pode ocorrer. Distúrbio hepático pode ocorrer. O uso <i>off label</i> pela via intra-arterial intracarotídea aumenta o risco de toxicidade ocular. Cicatrização cirúrgica de procedimento neurológico fica prejudicada, esse evento foi observado com o uso do sistema de implante. Hipertensão intracraniana causando edema cerebral e efeito de massa intracerebral pode ocorrer. Esse evento foi observado com o uso do sistema de implante. Meningite também já foi reportada. Reinício ou piora da convulsão pode ocorrer, deve-se otimizar o tratamento anticonvulsivante antes da cirurgia e monitorar no pós-operatório. Pode ocorrer hidrocefalia obstrutiva devido à migração do cateter	Hipersensibilidade a carmustina injetável	Comum (com implante): constipação, náusea, vômito, dificuldade de cicatrização, astenia, dor de cabeça, depressão, infecção do trato urinário, febre Graves (com implante): dor torácica, abscesso cerebral, edema cerebral, hemorragia cerebral, perda do líquido encefalorraquidiano, hidrocefalia, hipertensão intracraniana aguda, meningite, convulsão Graves (com injetável): leucemia, leucopenia, trombocitopenia, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, injúria renal, toxicidade pulmonar, reação infusional	Contraindicadas: vacina com vírus vivo contra: sarampo, caxumba, rotavírus, rubéola e varicela Graves: vacina com vírus vivo contra: adenovírus, BCG, influenza, poliovírus, varíola, tifoide, febre amarela Cimetidina

Continua > >

> > Continuação

Tabela 4.5 Características dos agentes antineoplásicos e agentes hormonais						
Fármaco	Apresentações ³⁷	Precauções ³⁸	Contraindicações ³⁸	Categoria de risco na gravidez ³⁸	Efeitos Adversos ³⁸	Interação medicamentosa ³⁸
Ciclofosfamida	Comprimido revestido de liberação retardada 50 mg Pó líofilo 200 mg, 1.000 mg	Usar com precaução em idoso, uma vez que SIADH ou hiperuricemia pode ocorrer/Monitorar os níveis de sódio quando iniciar ciclofosfamida ou alterar dose Arritmias supraventricular e ventricular foram relatadas, recomenda-se monitorar pacientes com fatores de risco cardiotoxico ou doença cardíaca preexistente Cardiotoxicidade foi relatada e o risco aumenta com altas doses (> 1.000 mg/m ²), idade avançada, tratamento radioterápico prévio em região cardíaca e uso prévio ou concomitante de medicamentos cardiotoxicos. Reação anafilática pode ser fatal e já foi relatada	Hipersensibilidade grave à ciclofosfamida, a seus metabólitos ou qualquer outro componente do produto. Pode ocorrer sensibilidade cruzada com outros agentes alquilantes Obstrução do fluxo urinário	D	Comuns: alopecia, alteração da pigmentação cutânea, lesão nas unhas, <i>rash</i> , desconforto abdominal, diarreia, perda do apetite, náusea e vômito, leucopenia, neutropenia, amenorreia Graves: compressão cardíaca, cardiotoxicidade, insuficiência cardíaca congestiva, efusão pericardial, eritema multiforme, tumor maligno em derme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, leucemia mieloide aguda ou crônica, linfoma, síndrome mielodisplásica, angiossarcoma de fígado, anafixia, câncer de bexiga, fibrose na bexiga, cistite hemorrágica, pielite, hematúria renal, neoplasia maligna de pelve renal, azoospermia, oligozoospermia, pneumonia intersticial, fibrose pulmonar, doença infecciosa	Contraindicadas: vacinas contendo vírus vivos contra: sarampo, caxumba, rotavírus, rubéola, varicela Graves: vacinas contendo vírus vivos contra: adenovírus, BCG, cólera, influenza, poliovírus, varíola, tifoide, febre amarela Alopurinol, amprenavir, atazanavir, boceprevir, carbamazepina, ceritinibe, cobicistat, ciclosporina, daravir, doxorubicina, enavir-de-são-joão, esclibazepina, etanercept, fenitoína, fosamprenavir, fosfenitoína, hidroclorotiazida, indinavir, lopinavir, nelfinavir, nevirapina, nilotinibe, nitisinona, oxipurinol, pentostatina, ritonavir, saquinavir, tamoxifeno, telaprevir, tipranavir, varfarina

Continua > >

> > Continuação

Tabela 4.5 Características dos agentes antineoplásicos e agentes hormonais					
Fármaco	Apresentações ³⁷	Precauções ³⁸	Contraindicações ³⁸	Categoria de risco na gravidez ³⁸	Efeitos Adversos ³⁸
Ciclofosfamida		Hiponatremia associada a aumento da água total corpórea, intoxicação aguda por acúmulo de líquido e síndrome semelhante a SIADH, que pode ser fatal, foram relatadas. Infecção grave e algumas vezes fatal pode ocorrer devido a imunossupressão, falha medular ou mielossupressão. Não administrar se neutrófilo $\leq 1.500/\text{mm}^3$ ou plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$. Doença veno-oclusiva, algumas vezes fatal, pode ocorrer. Os fatores de risco incluem combinação com radioterapia corpórea total, bussulfano ou outros fármacos em regime citorrredutor, o uso prolongado em baixas doses imunossupressoras, injúria hepática preexistente, radioterapia abdominal prévia e baixo <i>performance status</i> . Cistite hemorrágica, ureterite e hematúria podem ocorrer, recomenda-se monitoramento e descontinuação se houver cistite hemorrágica grave			
Ciclofosfamida		Urotoxicidade potencialmente fatal pode ocorrer. Por causar dano ao feto, a mulher deve evitar gravidez durante o tratamento e por 1 ano após o término. Esterilidade masculina e feminina pode ocorrer. Toxicidade pulmonar tem sido relatada durante o tratamento e anos após o término do tratamento			

Continua > >

> > Continuação

Tabela 4.5 Características dos agentes antineoplásicos e agentes hormonais						
Fármaco	Apresentações ³⁷	Precauções ³⁸	Contraindicações ³⁸	Categoria de risco na gravidez ³⁸	Efeitos Adversos ³⁸	Interação medicamentosa ³⁸
Cisplatina		<p>Pode ocorrer toxicidade renal cumulativa. Grave ototoxicidade, a qual é cumulativa e mais acentuada em crianças</p> <p>Reações anafiláticas foram reportadas e podem ocorrer logo no início da administração</p> <p>Usar com cautela em idosos, pois SIADH ou hiponatremia podem ocorrer ou exacerbar</p> <p>Monitorar o nível de sódio no início do tratamento ou quando alterar dose.</p> <p>Idosos também estão em risco aumentado para neutropenia grave, trombocitopenia, leucopenia, mielossupressão, complicações infecciosas, nefrotoxicidade e neuropatia periférica.</p> <p>Reação no local de administração, incluindo extravasamento, pode ocorrer</p> <p>Leucemia aguda pode ocorrer, sendo mais comum quando o uso de cisplatina se dá com outros fármacos leucemogênicos</p> <p>Pode ocorrer perda da função motora.</p> <p>Neuropatia grave e irreversível pode ocorrer com doses altas ou frequência de doses maior que a recomendada</p> <p>O risco de ototoxicidade é aumentado em pacientes que receberam radioterapia craniana previamente ou concomitante a cisplatina, ou concomitante a fármacos ototóxicos, injúria renal e pacientes pediátricos com idade < 5 anos, principalmente naqueles com variante genética na tiopurina-metiltransferase</p>	<p>História de reação alérgica a cisplatina ou outros derivados de platina</p> <p>Audição reduzida</p> <p>Mielossupressão</p> <p>Injúria renal</p> <p>preexistente</p>	D	<p>Comuns: anemia, leucopenia, trombocitopenia</p> <p>Graves: náusea e vômito, mielossupressão, reação de hipersensibilidade, herniação cerebral, encefalopatia, neuropatia, neurotoxicidade, convulsão, ototoxicidade, nefrotoxicidade</p>	<p>Contraindicadas: vacinas contendo vírus vivos contra: sarampo, caxumba, rotavírus, rubéola, varicela</p> <p>Graves: vacinas contendo vírus vivos contra: BCG, cólera, influenza, poliovírus. Vacinas contra: adenovírus, varíola, tifoide, febre amarela</p> <p>Ácido valproico, doxorubicina, furosemida, paclitaxel, rituximabe, ácido tiótico, topotecano, vinorelbina</p>

Continua > >

> > Continuação

Tabela 4.5 Características dos agentes antineoplásicos e agentes hormonais					
Fármaco	Apresentações ³⁷	Precauções ³⁸	Contraindicações ³⁸	Categoria de risco na gravidez ³⁸	Efeitos Adversos ³⁸
Citarabina	Pó liófilo 100 mg Solução injetável 100 mg/mL, 50 mg/mL, 20 mg/ mL	A principal toxicidade desse medicamento é a mielossupressão potencialmente fatal, incluindo leucopenia, trombocitopenia e anemia. Usar com cautela em pacientes com tratamento prévio com medicamento que induz supressão da medula óssea. Apresentação contendo álcool benzil deve ser evitada em altas doses de citarabina Rápida administração de grandes doses IV frequentemente resulta em náusea e vômito por várias horas. Deve-se infundir por longos períodos para evitar a gravidade Cardiomiopatia fatal foi reportada após altas doses do medicamento em combinação com ciclofosfamida Pancreatite aguda foi reportada com infusão contínua em pacientes que receberam previamente L-asparaginase Usar com cautela em pacientes com disfunção hepática preexistente. Há risco aumentando para toxicidade neurológica. Toxicidade à córnea (reversível) e conjuntivite hemorrágica podem ocorrer. O uso de colírio contendo corticosteroide ajuda a prevenir ou reduzir a ocorrência desse evento Usar com cautela em pacientes com disfunção renal preexistente. Ajuste de dose pode ser necessário Pode induzir hiperuricemia decorrente da síndrome da lise tumoral, importante monitorar o paciente	Hipersensibilidade à citarabina	D	Comuns: tromboflebite, <i>rash</i> , inflamação anal, diarreia, perda do apetite, náusea, estomatite, úlcera anal, úlcera na boca, vômito, febre Graves: pericardite, hiperuricemia, enterocolite pseudomembranosa, anemia, diminuição na contagem de reticulócitos, hemorragia, leucopenia, anemia megaloblástica, mielossupressão, trombocitopenia, anafilaxia, doença renal, toxicidade pulmonar, infecção e sepse
					Contraindicações: vacinas com vírus vivo contra: sarampo, caxumba, rotavírus, rubéola, varicela Graves: Vacinas contendo vírus vivo contra: BCG, cólera, influenza, poliovírus; vacinas contra: adenovírus, varíola, tifoide, febre amarela

Continua > >

> > Continuação

Tabela 4.5 Características dos agentes antineoplásicos e agentes hormonais					
Fármaco	Apresentações ³⁷	Precauções ³⁸	Contraindicações ³⁸	Categoria de risco na gravidez ³⁸	Efeitos Adversos ³⁸
Daunorrubina	Pó liófilo 20 mg	Nunca administrar por via IM ou SC, somente infusão rápida IV. Extravasamento no local da administração pode levar a grave necrose tecidual Toxicidade miocárdica, incluindo insuficiência cardíaca congestiva potencialmente fatal, pode ocorrer durante o tratamento ou meses ou anos após o término do tratamento, principalmente em crianças. O risco aumenta se houver doença cardíaca preexistente e uso prévio de doxorubicina. A incidência aumenta com a dose total cumulativa (400 a 550 mg/m ² em adultos, e 300 mg/m ² em crianças > 2 anos ou 10 mg/kg em crianças < 2 anos) Pode ocorrer grave mielossupressão que pode levar a infecção ou hemorragia Redução de dose é recomendada na injúria hepática ou renal Pode ocorrer hiperuricemia decorrente da lise rápida de células leucêmicas. Monitorar o paciente O uso em idoso deve ser cuidadosamente monitorado, visto que essa população tem inadequada reserva de medula óssea. É mais frequente cardiotoxicidade nessa população	Hipersensibilidade a daunorrubina ou qualquer outro componente do produto	D	Comuns: alopecia, náusea e vômito Graves: cardiotoxicidade, hiperuricemia, mielossupressão Contraindicações: vacinas com vírus vivos contra: sarampo, caxumba, rotavírus, rubéola, varicela; Tasonermin Graves: vacinas contendo vírus vivo contra: BCG, cólera, influenza, poliovírus vacinas contra: adenovírus, varíola, tifoide, febre amarela Dasabuvir, trastuzumabe

Continua > >

> > Continuação

Tabela 4.5 Características dos agentes antineoplásicos e agentes hormonais				
Fármaco	Apresentações ³⁷	Precauções ³⁸	Contraindicações ³⁸	Categoria de risco na gravidez ³⁸
Docetaxel	Solução injetável 80 mg/mL, 40 mg/mL, 20 mg/mL	<p>Pode ocorrer retenção de fluidos, recomenda-se pré-tratamento com corticosteroide oral antes de cada dose</p> <p>Pacientes com injúria renal têm risco aumentado de toxicidade grave ou que ameace a vida.</p> <p>Não usar em pacientes com níveis de bilirrubina > valor normal superior; ou nível de ALT ou AST maior que 1,5 x o valor normal superior e com fosfatase alcalina superior a 2,5 x o valor normal superior. Pode ser necessário descontinuar o tratamento</p> <p>Há relatos de reação de hipersensibilidade incluindo anafilaxia, mesmo com o uso de corticosteroide por 3 dias como pré-medicação. O risco é aumentado na primeira e segunda infusão</p> <p>Pacientes com função hepática anormal estão em risco aumentado de morte</p> <p>Se ocorrer neutropenia são necessárias redução na dose, interrupção do tratamento ou descontinuação.</p> <p>Reintroduzir o tratamento somente se neutrófilos > 1.500 células/mm³ e plaquetas > 100.000 células/mm³</p> <p>Intoxicação alcoólica tem sido relatada; deve-se considerar o álcool contido no produto docetaxel e infundi-lo lentamente. O uso em alcoolatras com doença hepática deve ser feito com cautela</p> <p>Pacientes com câncer de mama metastático apresentaram grave astenia</p> <p>Se ocorrer edema macular cistoide o tratamento deve ser descontinuado</p>	<p>Contagem de neutrófilos < 1.500 células/mm³</p> <p>Grave hipersensibilidade ao docetaxel ou qualquer outro medicamento que contenha polissorbato 80 em sua composição</p>	D
			<p>Comuns: retenção de líquido, vasodilatação, alopecia, alteração cutânea, alteração nas unhas, prurido, <i>rash</i>, diarreia, doença inflamatória da membrana mucosa, náusea, vômito, estomatite, anemia, leucopenia, neutropenia, astenia, neuropatia, amenorreia, febre de origem desconhecida.</p> <p>Graves: síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, colite, alteração das enzimas hepáticas, anafilaxia, injúria renal, embolismo pulmonar, infecção</p>	
			<p>Contraindicações: vacinas com vírus vivo contra: sarampo, caxumba, rotavírus, rubéola, varicela</p> <p>Graves: vacinas contendo vírus vivo contra: BCG, cólera, influenza, poliovírus; vacinas contra: adenovírus, varíola, tifoide, febre amarela</p> <p>Aprepitant, atazanavir, ceritinibe, cetoconazol, claritromicina, cobicistat, conivaptan, dronedarona, erva-de-são-jão, fluconazol, fosaprepitante, idelalisibe, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, pitolisante, ritonavir, saquinavir, telitromicina, talidomida, voriconazol</p>	
			Interação medicamentosa ³⁸	

Continua > >

> > Continuação

Tabela 4.5 Características dos agentes antineoplásicos e agentes hormonais						
Fármaco	Apresentações ³⁷	Precauções ³⁸	Contraindicações ³⁸	Categoria de risco na gravidez ³⁸	Efeitos Adversos ³⁸	Interação medicamentosa ³⁸
Doxorrubina	Pó lífilo 10 mg, 50 mg Solução injetável 2 mg/mL	O uso concomitante com outros agentes cardiotóxicos aumenta o risco de cardiomiopatia Extravasamento pode causar necrose tecidual local Pode ocorrer grave mielossupressão que pode ser fatal Risco aumentado de neoplasia maligna secundária Arritmias que colocam a vida do paciente em risco podem ocorrer a qualquer momento, inclusive durante a administração Radioterapia na área mediastinal aumenta o risco de cardiomiopatia O cardioprotetor dexrazoxano não deve ser usado concomitante O uso concomitante com trastuzumabe aumenta o risco de disfunção cardíaca, evitar o uso Se houver injúria hepática deve-se considerar a redução de dose, pois aumenta o risco de toxicidade Em pacientes idosos e obesos pode ser necessário o ajuste de dose	Injúria hepática grave Reação de hipersensibilidade grave a doxorrubicina Mielossupressão induzida pelo fármaco, grave e persistente Infarto do miocárdio recente (menos de 4 a 6 semanas) Insuficiência miocárdica grave	D	Comuns: alopecia, náusea e vômito Graves: cardiomiopatia, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência ventricular esquerda, infarto do miocárdio, miocardite, pericardite, taquiarritmia, extravasamento, síndrome da radioterapia, necrose tecidual, pancreatite, leucopenia, síndrome mielodisplásica, mielossupressão, neutropenia, trombocitopenia, hepatite, doença veno-oclusiva, anafilaxia, choque séptico, pneumonia pela radiação, síndrome da lise tumoral	Contraindicadas: vacinas com vírus vivo contra: sarampo, caxumba, rotavírus, rubéola, varicela. Atazanavir, boceprevir, cobicistat, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, tasonermin, telaprevir Graves: Vacinas contendo vírus vivo contra: BCG, cólera, influenza, poliovírus; vacinas contra: adenovírus, varíola, tifoide, febre amarela Abiraterona, amiodarona, amitríptilina, amobarbital, amprenavir, aprepitante, aprobarbital, azatioprina, azitromicina, bosentan, bupropiona, butabarbital, butalbital, captopril, carbamazepina, carvedilol, ceritinibe, clorpromazina, cinacalcet, ciprofloxacina, cisplatina, claritromicina, clobazam, clozapina, cetoconazol, conivaptan, crizotinibe, ciclofosfamida, ciclosporina, darunavir, dasabuvir, delavirdina, desipramina, dexametasona,

Continua > >

> Continuação

Tabela 4.5
Características dos agentes antineoplásicos e agentes hormonais

Tabela 4.5				
Características dos agentes antineoplásicos e agentes hormonais				
Fármaco	Apresentações ³⁷	Precauções ³⁸	Contraindicações ³⁸	Efeitos Adversos ³⁸
				Interação medicamentosa ³⁸
				dexrazoxane, diltiazem, donedarona duloxetine, efavirenz, estavudina, enzalutamida, eritromicina, enva-de- são-pão, etravirina, felodipina, fenobarbital, fentoina, fluconazol, fluoxetina, flufenazina, fluoxamina, fosamprenavir, fosaprepitante, fosfenitoina, idelalisibe, imatinibe, indinavir, itraconazol, mefobarbital, mercaptopurina, metohexital, miconazol, mifepristona, modafinil, morfina, nafcilina, nefazodona, nevirapina, nilotinibe, oxcarbazepina, paclitaxel, paroxetina, peginterferona alfa-2b, pentobarbital, piperacina, posaconazol, quercetin, quinidina, ranolazina, regorafenibe, rifabutin, rifampina, rifapentina, ritonavir, secobarbital, simeprevir, telitromicina, terbinafina, tiopental, tioridazina, ticagrelor, tipranavir, tocofersolan, topotecano, trastuzumabe, valsopodar, varfarina, verapamil, voriconazol, zidovudina

Continua > >

> > Continuação

Tabela 4.5 Características dos agentes antineoplásicos e agentes hormonais				
Fármaco	Apresentações ³⁷	Precauções ³⁸	Contraindicações ³⁸	Categoria de risco na gravidez ³⁸
Doxorrubicina lipossomal	Suspensão injetável 2 mg/mL	Dano cardíaco pode ocorrer e o risco é aumentado com dose total cumulativa entre 450 e 550 mg/m ² Pacientes submetidos a irradiação mediastinal previamente têm risco aumentado de cardiomiopatia, mesmo em doses menores de doxorrubicina lipossomal Pacientes com história de doença cardiovascular têm risco aumentado de toxicidade cardíaca. Deve-se avaliar risco X benefício. Se ocorrer reação infusional aguda deve-se interromper o tratamento. Se ocorrer reação grave ou que ameace a vida do paciente, o tratamento deve ser descontinuado Se ocorrer síndrome da mão-pé o tratamento deve ser descontinuado	Hipersensibilidade a doxorrubicina	Não há informação
			Efeitos Adversos³⁸	
			Comuns: síndrome da mão e pé, <i>rash</i> , constipação, diarreia, perda do apetite, náusea, vômito, estomatite, anemia, neutropenia, trombocitopenia, astenia, fadiga, febre Graves: cardiomiopatia, insuficiência cardíaca congestiva, hiperbilirrubinemia, reação infusional, sepse	
			Interação medicamentosa³⁸	
			Contraindicadas: atazanavir, bocoprevir, cobicistate, lopinavir, nefnavir, saquinavir, telaprevir Graves: abiraterona, amiodarona, amtriptilina, amobarbital, amprenavir, aprepitante, aprobarbital, azatioprina, azitromicina, bosentan, bupropiona, butabarbital, butalbital, captopril, carbamazepina, carvedilol, ceritinibe, clorpromazina, cinacalcet, ciprofloxacina, cisplatina, clantromicina, clobazam, clozapina, cetoconazol, conivaptan, crizotinibe, ciclofosfamida, ciclosporina, darunavir, delavirdina, desipramina, dexametasona, dextrazoxane, diltiazem, dronedarona, duloxetine, efavirenz, estavudina, enzalutamida, eritromicina, erva de-são-jão, etravirina, felodipina, fenobarbital, fenitoína, fluconazol, fluoxetina, flufenazina, fluvoxamina, fosamprenavir, fosaprepitante, fosfentolína, idelalisibe, imatinibe, indinavir, itraconazol, mefobarbital, mercaptopurina, methexital, miconazol, mifepristona, modafinil, morfina, nafcilina, nefazodona, nevirapina, oxcarbazepina, pacitaxel, paroxetina, pentobarbital, piperacina, posaconazol, quercetin, ranolazina, regorafenibe, rifabutin, rifampin, rifapentina, ritonavir, secobarbital, simprevir, telitromicina, terbinafina, tiopental, toridazina, ticagrelor, tipranavir, tocofersolan, topotecano, trastuzumabe, valsopodar, varfarina, verapamil, vinflutina, voriconazol, zidovudina	

Continua > >

> > Continuação

Tabela 4.5 Características dos agentes antineoplásicos e agentes hormonais						
Fármaco	Apresentações ³⁷	Precauções ³⁸	Contraindicações ³⁸	Categoria de risco na gravidez ³⁸	Efeitos Adversos ³⁸	Interação medicamentosa ³⁸
Epirrubicina	Solução injetável 2 mg/mL Pó liofilo 10 mg, 50 mg	Se ocorrer extravasamento pode causar necrose tecidual local. Evitar uso pela via IM ou SC Toxicidade cardíaca pode ocorrer durante o tratamento, meses ou anos após o términoUsar com cautela se a dose cumulativa exceder 900 mg/m² Radioterapia mediastinal ou área pericardíaca prévia ou concomitante, aumenta o risco de toxicidade cardíaca O uso de outros fármacos cardiotóxicos concomitante ou tratamento prévio com antraciclina aumenta o risco de cardiotoxicidade Pode ocorrer grave mielossupressão Se o paciente faz uso de cimetidina, a mesma deve ser descontinuada durante o uso de epirrubicina; se houver aumento na bilirrubina ou nos níveis de AST deve-se reduzir a dose. Evitar o uso em paciente com grave injúria hepática Pacientes com creatinina > 5 mg/dL necessitam de ajuste de dose	Cardiomiopatia ou insuficiência cardíaca Hipersensibilidade a epirrubicina ou outras antraciclinas Dose máxima cumulativa de outras antraciclinas Infarto do miocárdio recente Arritmias graves	D	Comuns: alopecia, rubor, prurido, <i>rash</i> , diarreia, doença inflamatória da membrana mucosa, náusea e vômito, anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, letargia, conjuntivite, ceratite, amenorreia, infecção Graves: cardiotoxicidade, insuficiência cardíaca congestiva, tromboflebite, extravasamento, hiperuricemia, leucemia mieloide aguda, anafilaxia, reação de hipersensibilidade, embolia pulmonar	Contraindicadas: vacinas com vírus vivos contra: sarampo, caxumba, rotavírus, rubéola, varicela Tasonermin. Graves: Vacinas contendo vírus vivos contra: BCG, cólera, influenza, poliovírus; vacinas contra: adenovírus, varíola, tifoide, febre amarela Trastuzumabe

Continua > >

> > Continuação

Tabela 4.5 Características dos agentes antineoplásicos e agentes hormonais					
Fármaco	Apresentações ³⁷	Precauções ³⁸	Contraindicações ³⁸	Categoria de risco na gravidez ³⁸	Efeitos Adversos ³⁸
Eribulina	Solução injetável 0,5 mg/mL	Em pacientes com doença cardiovascular há risco aumentado de ocorrer prolongamento no intervalo QT. O uso deve ser evitado em paciente com síndrome congênita de QT longo. Pacientes com níveis elevados de bilirrubinas ou transaminases têm risco aumentado de neutropenia grave. Deve-se interromper o tratamento e ajustar a dose. Se ocorrer neuropatia ou piora da mesma, deve-se interromper o tratamento e ajustar a dose.	Não consta informação	Não consta informação	Efeitos Adversos³⁸ Comuns: alopecia, hipocalcemia, hipopotassemia, constipação, náusea, anemia, neutropenia, neuropatia periférica, fadiga Graves: prolongamento do intervalo QT, neutropenia febril, trombocitopenia, sepse Contraindicações: amifampridina, amisulprida, bepridil, cisaprida, dronedarona, esparfloxacina, mesoridazina, pimoizida, piperazina, saquinavir, tefenadina, tiordazina, ziprasidona. Graves: amiodarona, anafrelida, aripirazol, busserelin, cetoconazol, claritromicina, clozapina, crizotinibe, dabrafenibe, degarelix, delamanida, deslorelina, domperidona, donepezil, efavirenz, escitalopram, fluoxetina, gonadorelin, goserelin, histrelin, hidroxicroloquina, hidroxizine, ivabradina, leuprolida, levofloxacino, metronidazol, moxifloxacino, nafarelin, ondansetrona, panobinostat, pasireotida, pazopanibe, pimavanserin, pitolisant, quetiapina, sevoflurano, sotalol, sulpirida, tacrolimus, trióxido de arsênico, triptorelina, vandetanibe, vemurafenibe, vinflunina, zudopentixol

Continua > >

> > Continuação

Tabela 4.5 Características dos agentes antineoplásicos e agentes hormonais					
Fármaco	Apresentações ³⁷	Precauções ³⁸	Contraindicações ³⁸	Efeitos Adversos ³⁸	Interação medicamentosa ³⁸
Etoposídeo	Solução injetável 20 mg/mL Cápsula gelatinosa mole 50 mg, 100 mg	Grave mielossupressão pode resultar em infecção e sangramento, risco de morte. Pacientes com baixo nível sérico de albumina têm risco aumentado de toxicidade associada ao etoposídeo Infusão em concentração acima da recomendada pode resultar em reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia	Hipersensibilidade ao etoposídeo ou qualquer componente do medicamento	Comuns: alopecia, diarreia, perda do apetite, náusea e vômito, leucopenia, trombocitopenia. Graves: síndrome de Stevens-Johnson, acidose metabólica, disfigia, mielossupressão, hepatotoxicidade, reação de hipersensibilidade, convulsão, cegueira cortical, neurite óptica	Contraindicadas: vacinas com vírus vivo contra: sarampo, caxumba, rotavírus, rubéola, varicela Graves: vacinas contendo vírus vivo contra: BCG, cólera, influenza, poliovírus; vacinas contra: adenovírus, varíola, tifoide, febre amarela Ciclosporina, dasabuvir, equinácea, erva-de-são-jão, glucosamina, valsopodar, varfarina
Fluoruracila	Solução injetável: 25 mg/mL frasco/ampola com 10 mL	Recomenda-se que o início da administração seja feita em pacientes hospitalizados devido à possibilidade de reações tóxicas severas. Não exceder 800mg/dia por via intravenosa. População especial: utilizar o medicamento com extrema cautela em pacientes com história de uso em altas doses de radiação em região pélvica e pacientes com história de uso de alquilantes ou metástase em medula óssea, devido o aumento do risco de toxicidade severa.	Infecções graves, mielossupressão, desnutrição, hipersensibilidade	Anafilaxia, hemorragia, mielossupressão, síndrome cerebelar, câlbras, dermatites, desorientação, estomatite, dor, isquemia miocárdica, pneumopatia, vômitos, tromboflebite, diarreia, alopecia	Contraindicadas: vacina rotavírus; vacinas com vírus vivos; brivudine; tegafur Graves: anticoagulantes, tamoxifeno, cimetidina, metotrexato, clozapina, alopurinol

Continua > >

> > Continuação

Tabela 4.5 Características dos agentes antineoplásicos e agentes hormonais					
Fármaco	Apresentações ³⁷	Precauções ³⁸	Contraindicações ³⁸	Categoria de risco na gravidez ³⁸	Efeitos Adversos ³⁸
Fulvestrant	Solução injetável 250 mg	Sistema Hematológico: uso com cautela em pacientes com sangramentos ou risco para sangramentos. Sistema Imunológico: deve ser conhecido se o paciente apresentou angioedema e urticária. Pode causar danos ao feto, portanto deve-se considerar a possibilidade para engravidar após 1 ano do término do uso do medicamento.	hipersensibilidade	D	Náusea, vômito, diarreia, cefaleia, anorexia, elevação das enzimas hepáticas, <i>rash</i> , infecções do trato urinário
Gencitabina	Solução injetável: 200 mg frasco/ ampola 1 g frasco/ ampola	Sintomas graves aumentam com o tempo de infusão superior a 60 minutos ou com frequência de dosagem acima de uma vez por semana.	Hipersensibilidade a gencitabina ou a qualquer um dos seus componentes	D	Contraindicadas: vacina rotavírus; vacinas com vírus vivos Graves: vacina com vírus vivos

Continua > >

> > Continuação

Tabela 4.5 Características dos agentes antineoplásicos e agentes hormonais					
Fármaco	Apresentações ³⁷	Precauções ³⁸	Contraindicações ³⁸	Categoria de risco na gravidez ³⁸	Efeitos Adversos ³⁸
Ifosfamida	Solução injetável: 500 mg frasco/ampola 1 g frasco/ampola 2 g frasco/ampola	Risco aumentado de mielossupressão ao utilizar altas doses em uma única dose, na injúria renal e concomitante ou antes da radioterapia. Pode causar dano fetal, por essa razão a mulher deve evitar gravidez durante o tratamento e homens devem evitar engravidar a mulher durante e até 6 meses após o tratamento.	Hipersensibilidade Pacientes com mielossupressão grave	D	Hematúria, cistite hemorrágica e mielossupressão são reações dose-dependentes. Alopecia, anorexia, confusão, constipação, diarreia, psicose depressiva, alucinações, náusea, vômito, cardiotoxicidade, coagulopatia, coma, dermatite, tontura, desorientação, cansaço, febre, hipotensão, infecção, disfunção hepática, leucopenia, febre, neuropatia periférica, sintomas pulmonares, trombocitopenia e convulsões
Irinotecano	Solução injetável: 20 mg/mL frasco/ampola	Evitar uso concomitante com diuréticos ou laxantes em pacientes com diarreia. Não é recomendado o uso em pacientes que recebem radiação. População especial: idosos com idade acima de 65 anos aumenta o risco de diarreia, a dose deve ser monitorada e ajustada.	Hipersensibilidade ao irinotecano ou a qualquer um dos seus componentes. Não se recomenda o uso para pacientes com níveis de bilirrubina superiores a 2 mg/dL	D	Contraindicações: vacina rotavírus; vacina com vírus vivos; vivo; cetoconazol, atazanavir, itraconazol Graves: vacina com vírus vivos; inibidores fortes do CYP3A4

Continua > >

> > Continuação

Tabela 4.5 Características dos agentes antineoplásicos e agentes hormonais					
Fármaco	Apresentações ³⁷	Precauções ³⁸	Contraindicações ³⁸	Categoria de risco na gravidez ³⁸	Efeitos Adversos ³⁸
Leuprorrelina/ Leuprolida	Solução injetável 1 mg Frasco/ampola	Pacientes com lesões vertebrais metastáticas, e/ou obstrução do trato urinário devem ser observados na primeira semana de tratamento. Podem ocorrer alterações reversíveis na densidade mineral óssea, hiperglicemia e promover um aumento do risco de desenvolvimento de diabetes; infarto do miocárdio e eventos cardiovasculares, exigindo, assim monitoramento durante o tratamento. Pacientes com histórico de crises convulsivas, epilepsia, distúrbios cerebrovasculares, anomalias do sistema nervoso central ou tumores também devem ser monitorados.	Hipersensibilidade	D	Alterações nos níveis de testosterona, parestesias e piora dos sintomas urinários Contraindicados: hormônios; amisulpride Graves: hidroxicloiquina, donepezil, amiodarona, citalopram, pitolisant, primavanserina, sotalol, hidroxizina

Continua > >

> > Continuação

Tabela 4.5 Características dos agentes antineoplásicos e agentes hormonais				
Fármaco	Apresentações ³⁷	Precauções ³⁸	Contraindicações ³⁸	Categoria de risco na gravidez ³⁸
Metotrexato	Solução injetável; 50 mg Frasco/ampola	É necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática ou renal. O uso em pacientes idosos, com úlcera péptica preexistente, colite e porfiria requer cautela. Em virtude de sua toxicidade, a hidratação venosa deve ser realizada antes, durante e depois da administração do metotrexato. Reações anafiláticas podem ocorrer durante o tratamento com metotrexato.	Hipersensibilidade, mulheres que estejam amamentando, pacientes com danos hepático, renal ou de medula óssea	D
Efeitos Adversos ³⁸				
Toxicidade está relacionada com a dose. Pode ocorrer morte com doses médias, altas, interações farmacológicas, toxicidade de medula óssea, GI, hepática, pulmonar e/ou cutânea graves, desconforto abdominal, calafrios, diminuição da resistência à infecção, tonturas, fadiga, febre, leucopenia, náusea, estomatite ulcerativa, aborto espontâneo, acne, hepatite aguda, agranulocitose, alopecia, anafixia, anemia, anorexia, visão turva, fibrose, cirrose crônica, convulsões, DPOC, cistite, diminuição da albumina sérica, ovogênese ou espermatogênese defeituosa, diabetes, diarreia, ginecomastia, cefaleia, hematêmese, desorientação, disfunção menstrual, infecções oportunistas, síndrome de Stevens-Johnson, eventos tromboembólicos, síndrome da lise tumoral, necrólise epidérmica tóxica				
Interação medicamentosa ³⁸				
Contraindicada: vacina rotavírus; vacinas com vírus vivos Graves: leflunomida, vacinas com vírus vivos, cotrimoxazol, nimesulida, indometacina, esomeprazol, triamtereno, varfarina, sulindaco, flurbiprofeno, dicloxacilina, omeprazol, amoxicilina, hidroclorotiazida, levetiracetam, pantoprazol, tamoxifeno, dipirona, pristinamicina, penicilina, ibuprofeno, cetoprofeno, aspirina, flocaxilina, fenitoína, tenoxicam, ticarcilina, doxicilina, diclofenaco, mefloquina, piperacilina, sulfisoxazol, dantroleno, hidrato de cloral, tegafur, fenbufen, rabeprazol, agentes nefrotóxicos, ácido mefenâmico, cetoalac, asparaginase, naproxeno, simeprevir, dasabuvir, sulfametizol, salsalato, oxapiridina, pirimetamina, oxaprozina, bentrimida, diflunisal, etodolaco, proquazona, tolmetina, probenecida, AINE, piroxicam, nabumetona, ácido tiaprotênico				

Continua > >

> > Continuação

Tabela 4.5 Características dos agentes antineoplásicos e agentes hormonais					
Fármaco	Apresentações ³⁷	Precauções ³⁸	Contraindicações ³⁸	Categoria de risco na gravidez ³⁸	Efeitos Adversos ³⁸
Mitoxantrona	Solução injetável 20 mg Frasco/ampola	Uso com cautela em pacientes com mielosupressão preexistente, diante do risco aumentado de supressão medular. Casos de alterações cardíacas, tais como: insuficiência cardíaca congestiva e reduções na fração de ejeção ventricular esquerda, têm sido relatadas após o tratamento com antraciclina, radioterapia mediastinal, ou em caso de doenças cardíacas preexistentes. Requer acompanhamento cardiológico durante todo o tratamento. Em caso de insuficiência hepática, a dose deve ser ajustada e o paciente monitorado.	Hipersensibilidade à mitoxantrona ou a outras antraciclina	D	Contraindicadas: vacina rotavírus, vacina com vírus vivos Graves: vacina com vírus vivos, mitoxantrona, valsopodar
Oxaliplatina	Solução injetável 50 mg Frasco/ampola 100 mg Frasco/ampola	Recomenda-se o monitoramento da sua hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e neurotoxicidade (neuropatia aguda ou persistente). Neutropenia febril e grave também têm sido relatadas, exigido interrupção do tratamento ou ajuste de doses. Alterações cardíacas tais como: prolongamento do intervalo QT risco aumentado de insuficiência cardíaca congestiva. Recomenda-se o monitoramento e a correção de eventuais anormalidades eletrolíticas antes do tratamento com oxaliplatina.	Hipersensibilidade à oxaliplatina ou outros compostos que contenham platina	D	Contraindicadas: vacina rotavírus, vacina com vírus vivos, bupropiona, dasabuvir

Continua > >

> > Continuação

Tabela 4.5 Características dos agentes antineoplásicos e agentes hormonais					
Fármaco	Apresentações ³⁷	Precauções ³⁸	Contraindicações ³⁸	Categoria de risco na gravidez ³⁸	Efeitos Adversos ³⁸
Paclitaxel	Solução injetável 6 mg Frasco/ampola	Anafilaxia e reações de hipersensibilidade graves podem ocorrer com o paclitaxel. Nestes casos, o medicamento deve ser descontinuado e o paciente não deve ser submetido a novas infusões. Em relação à toxicidade hematológica, a neutropenia se destaca como a mais frequente, exigindo o monitoramento contínuo, via hemograma, durante todo o tratamento. Em caso de neutropenia grave, recomenda-se a redução de 20% da dose. A neuropatia periférica, embora frequente, não costuma cursar de forma grave.	Pacientes com tumores sólidos, neutropenia basal menor que 1500 células/mm ³ ou neutropenia basal menor que 1000 células/mm ³ em pacientes com sarcoma de Kaposi relacionado ao HIV, Hipersensibilidade grave relacionada ao paclitaxel ou outros agentes formulados em óleo de castor polioxietilado	D	Arritmias, alopecia, artralgia, mialgia, astenia, sangramento, mielossupressão, bradicardia, diarreia, aumento dos exames de função hepática, neutropenia febril, febre, edema, hipotensão, broncoespasmo, reações de sítio dermatológico, flebite, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, distúrbios visuais
Pemetrexede	Solução injetável 100 mg Frasco/ampola 500 mg Frasco/ampola	Evitar uso concomitante com anti-inflamatórios não esteroidais. Deve-se realizar o intervalo de 2-5 dias antes e 2 dias após do tratamento estabelecido. Evitar o uso em pacientes com CrCl < 45 mL/min	Hipersensibilidade ao pemetrexede ou a qualquer um dos seus componentes	D	Contraindicada: vacina rotavírus; vacina com vírus vivos Graves: vacina com vírus vivos, pemetrexede, meloxican

Continua > >

> > Continuação

Tabela 4.5 Características dos agentes antineoplásicos e agentes hormonais					
Fármaco	Apresentações ³⁷	Precauções ³⁸	Contraindicações ³⁸	Categoria de risco na gravidez ³⁸	Efeitos Adversos ³⁸
Teniposídeo	Solução injetável 50 mg Ampola	Pode causar hipotensão e o risco de ocorrer aumenta quando infundido rapidamente por via intravenosa ou altas doses. Existem relatos de morte súbita associado à anafilaxia. Foi relatado depressão do SNC com altas doses do medicamento, juntamente com antieméticos durante o pré-tratamento (pré infusão do teniposídeo). Pode ocorrer infertilidade no homem. Alto risco para defeitos no bebê devido a alterações genéticas no esperma. Deve-se considerar o armazenamento do esperma antes do início do tratamento para posterior inseminação artificial.	Hipersensibilidade a teniposídeo, etoposídeo, ciclosporina, paclitaxel	D	Broncoespasmo, calafrios, dispnéia, vermelhidão facial, febre, hipertensão, hipotensão, taquicardia, urticária, mielossupressão, alopecia, sangramento, diarreia, infecção, mucosite, náusea, vômito, rash, tromboflebite, disfunções hepáticas, anormalidades metabólicas, neurotoxicidade, disfunção renal
Tiotepa	Solução injetável 15 mg 30 mg	Pode ocorrer toxicidade em SNC incluindo encefalopatia fatal, portanto não se deve exceder a dose recomendada. Pode causar danos ao feto. Na mulher, requer adequada contracepção no período do uso do medicamento e pelo menos 6 meses após o tratamento. No homem deve-se considerar 1 ano após o término do tratamento.	Lesão hepática, renal ou da medula óssea, use nos casos em que os benefícios superem os riscos. Hipersensibilidade ao tiotepa	D	Graves: fenitoína, bupropiona Amenorreia, anorexia, tonteira, febre, cefaleia, erupções, rash cutâneo, náusea, vômito, anafilaxia, hemorragia, perfuração intestinal, septicemia, mielossupressão

Continua > >

> > Continuação

Tabela 4.5 Características dos agentes antineoplásicos e agentes hormonais						
Fármaco	Apresentações ³⁷	Precauções ³⁸	Contraindicações ³⁸	Categoria de risco na gravidez ³⁸	Efeitos Adversos ³⁸	Interação medicamentosa ³⁸
Topotecano	Solução injetável 4 mg	Não iniciar o uso de fator estimulante de colônia de granulócitos por pelo menos 24 h após a última dose de topotecano IV Ajustar a dose de topotecano por via oral em pacientes com CrCl < 49 mL/min e de topotecano IV em pacientes com CrCl entre 20 e 39 mL/min. Evitar gravidez durante e até 6 meses após o tratamento. Pode causar danos ao espermatozoide, resultando em anormalidades genéticas e fetais. Recomenda-se contracepção durante e por até 3 meses após o tratamento.	Hipersensibilidade ao topotecano ou a qualquer um dos seus componentes	D	Mielossupressão, dor abdominal, alopecia, anorexia, astenia, toxicidade da medula óssea, tosse, diarreia, dispneia, fadiga, febre, cefaleia, hemorragia, infecção, neuropatia, dor, parestesia, erupção cutânea, aumentos transitórios de TGO e TGP, vômitos, fraqueza	Contraindicada: vacina rotavírus, vacina com vírus vivos Graves: vacina com vírus vivos; cisplatina, ciclosporina, velpatasvir, carboplatina, sofosbuvir, filgrastim, inibidores de topotecano-P, glicoproteína
Vinorelbina	Solução injetável 10 mg Frasco/ampola 50 mg Frasco/ampola	No caso de reações adversas graves, recomenda-se a interrupção ou descontinuação do tratamento. Deve-se evitar a gravidez durante o tratamento.	Pacientes com contagens de granulócitos abaixo de 1000 células/mm ³	D	Granulocitopenia, alopecia, anemia, SARA, déficits auditivos, broncoespasmo, dor torácica, constipação, diarreia, dispneia, elevação da bilirrubina total e TGO, fadiga, toxicidade hematológica, cistite hemorrágica, hipertensão, hipotensão, obstrução intestinal, náusea, vômito, neuropatia periférica, pancreatite, ileo paralítico, edema pulmonar	Contraindicada: vacina rotavírus; vacina com vírus vivos Graves: cisplatina, vacina com vírus vivos, gefitinib, claritromicina, posaconazol, quinupristina, voriconazol, cetoconazol, fluconazol

Continua > >

> > Continuação

Tabela 4.5 Características dos agentes antineoplásicos e agentes hormonais						
Fármaco	Apresentações ³⁷	Precauções ³⁸	Contraindicações ³⁸	Categoria de risco na gravidez ³⁸	Efeitos Adversos ³⁸	Interação medicamentosa ³⁸
Vincristina	Solução injetável 1 mg Frasco/ampola	Usar com precaução em idosos. Pode ocorrer ou exacerbar síndrome da secreção inapropriada de hormônio anti-diurético ou hiponatremia. Pode ocorrer elevação aguda de ácido úrico sérico. Recomenda-se monitorização.	Forma desmielinizante da Síndrome de Charcot-Marie-Tooth	D	Dor abdominal, alopecia, anafílxia, ataxia, broncoespasmo, celulite, constipação, convulsões, dano a nervo craniano, diarreia, disúria, febre, supressão gonadal, cefaleia, hipertensão, hipotensão, leucopenia, náusea, parestesias, íleo paralítico, vômito, fraqueza	Contraindicada: boceprevir. Graves: itraconazol, warfarina, valproato, fluconazol, voriconazol, posaconazol, filgrastim, sargramostim, zidovudine, rifabutin, fenitoína, conivaptan, simeprevir, asparaginase, rifapentina, rifampicina, saquinavir, darunavir, claritromicina, nefazodona, carbamazepina, nilotinibe, quinuapristina, dasabuvir, indinavir, ritonavir, inibidores de glicoproteína P, cobicistat, cetoconazol, idelalisib CYP3A, lipoonavir, ceritinib, atazanavir, nelfinavir

A mais recente abordagem terapêutica oncológica, conhecida pelo termo “terapia-alvo” ou “terapia molecular”, vem sendo continuamente desenvolvida com base no conhecimento sobre os processos biológicos que levam à malignidade, suas rotas metabólicas, mecanismos de transdução de sinal e capacidade de invasão tecidual. Através da atuação direta em proteínas específicas, únicas para determinadas neoplasias ou superexpressas em certos tipos de tumores, pode-se promover maior direcionamento terapêutico e, portanto, garantir maior seletividade às células tumorais, minimizando os efeitos tóxicos sobre as células normais e maximizando o efeito antitumoral desejado. Entre esses fármacos, destacam-se os inibidores de proteína quinase e os anticorpos monoclonais^{39,40}.

Inibidores de proteassoma também são exemplos de novos fármacos utilizados na terapia. Eles impedem a degradação de proteínas que determinam a ativação/bloqueio de rotas metabólicas. Entre os alvos dessa rota se encontram proteínas cruciais aos processos de proliferação, sobrevivência e apoptose tais como proteína p53, ciclinas, quinases dependentes de ciclinas e fator nuclear kappa B (NF-kB). Exemplo: bortezomibe^{39,41}.

Anticorpos monoclonais são proteínas capazes de agir diretamente na célula, matando-a por apoptose ou levando-a à morte celular mediada pelas células imunes. Ao contrário das interleucinas e interferons, que estimulam o sistema imune de modo generalizado, estes são capazes de atuar em um alvo (antígeno) específico sendo, por isso, denominados como “imunoterapia específica”³⁶.

O tratamento do câncer com anticorpos monoclonais foi estabelecido como uma das estratégias terapêuticas mais bem-sucedidas nos últimos 20 anos, tanto no tratamento de tumores sólidos quanto hematológicos³⁶.

Normalmente os medicamentos à base de anticorpos monoclonais totalmente humanos e humanizados são bem tolerados, com efeitos adversos mínimos, e muitas vezes levam a significativa redução do tumor^{36,42}.

A Tabela 4.6 relaciona os diferentes antígenos apresentados em variados tipos de tumores, reconhecidos pelos seus respectivos anticorpos monoclonais.

Com foco nos três tipos de câncer mais incidentes no Brasil, na Tabela 4.7 estão descritas as principais informações sobre os anticorpos monoclonais utilizados para o tratamento dessas doenças.

Tabela 4.6 Antígenos associados ao tumor, anticorpos monoclonais e tipo de estrutura			
Antígeno	Tipo de tumor expressando o antígeno	Anticorpo monoclonal	Tipo de estrutura
CD20	Linfoma não-Hodgkin Leucemia Linfocítica crônica	Rituximabe Ofatumumabe Obinutuzumabe	Quimérico Humano
CD30	Doença de Hodgkin	Brentuximabe-vedotina	Quimérico
CTLA-4	Melanoma	Ipilimumabe	Humano
VEGF	Colorectal, pulmão, renal, glioblastoma	Bevacizumabe	Humanizado
VEGFR	Adenocarcinoma gástrico, pulmão, colorretal	Ramucirumabe	Humano
EGFR	Glioma, pulmão, mama, colon, cabeça e pescoço	Cetuximabe, Panitumumabe, Nimotuzumabe	Quimérico Humano Humanizado
HER2	Mama, colon, pulmão, ovário, próstata	Trastuzumabe Pertuzumabe	Humanizado
PD-1	Carcinoma urotelial, pulmão	Atezolizumabe	Humano
	Melanoma, pulmão, carcinoma de células renais, linfoma de Hodgkin, cabeça e pescoço, carcinoma urotelial	Nivolumabe	Humano
	Melanoma, pulmão, carcinoma urotelial, gástrico	Pembrolizumabe	Humanizado
PD-L1	Carcinoma urotelial, pulmão	Durvalumabe	Humano
CD3/CD19	Leucemia linfoblástica aguda	Blinatumomabe	Humanizado
SLAMF7	Mieloma múltiplo	Elotuzumabe	Humanizado
RANKL	Próstata e metástases ósseas	Denosumabe	Humano

Adaptado de Scott AM, Alisson JP, Wolchok JW. Monoclonal antibodies in cancer therapy. Cancer Immunity. 2012;12:8 e bulário eletrônico Anvisa.

Tabela 4.7						
Características dos anticorpos monoclonais utilizados no tratamento do câncer de mama, próstata ou pulmão						
Fármaco	Apresentações ³⁷	Precauções ³⁸	Contraindicações ³⁸	Categoria de Risco na Gravidez ³⁸	Efeitos Adversos ³⁸	Interações Medicamentosas ³⁸
Atezolizumabe	Frasco-ampola 1200 mg/20 mL	Pode ocorrer reação infusional (1,6%-1,7%). Na ocorrência de qualquer reação adversa imunomediada, recomenda-se a interrupção do tratamento e em alguns casos pode ser necessário a descontinuação	Não há contraindicação específica	Risco fetal não pode ser descartado	Comum: constipação, redução no apetite, diarreia, náusea, tosse, dispnéia, fadiga. Grave: miocardite, insuficiência adrenal, diabetes mellitus, hipertiroidismo, hipofisite, hipotireoidismo, tireoidite aguda, dor abdominal, colite, pancreatite, hepatite, síndrome Eaton-Lambert, miastenia gravis, meningite asséptica, encefalite, síndrome Guillain-Barré, hematuria, infecção no trato urinário, pneumonite, doença intersticial pulmonar.	Não determinadas
Bevacizumabe	Frasco-ampola 100 mg e 400 mg	Uso recomendado somente após completa recuperação da ferida cirúrgica, pela capacidade de interferência no processo cicatricial Pode ocasionar perfuração intestinal grave pela formação de abscessos ou fistulas intra-abdominais Risco potencialmente aumentado de sangramentos leves e graves, eventos tromboembólicos graves e insuficiência cardíaca congestiva (principalmente em pacientes tratados previamente com antraciclina)	Hipersensibilidade ao fármaco. O uso concomitante com sunitinibe não é recomendado, pelo risco de anemia hemolítica	X	Comuns: Cardiovascular: hipertensão Endócrinos: hiperglicemia, hipomagnesemia, perda de peso Gastrointestinais: constipação, diarreia, má digestão, perda de apetite, náusea, estomatite, alteração do paladar, vômitos Hematológico: hemorragia Musculoesqueléticos: dor lombar Neurológicos: astenia, dor de cabeça Renal: proteinúria Respiratórios: dispnéia, epistaxe, infecção trato respiratório superior	Não determinadas

Continua >

> > Continuação

Tabela 4.7 Características dos anticorpos monoclonais utilizados no tratamento do câncer de mama, próstata ou pulmão					
Fármaco	Apresentações ³⁷	Precauções ³⁸	Contraindicações ³⁸	Categoria de Risco na Gravidez ³⁸	Efeitos Adversos ³⁸
		A terapia deve ser descontinuada em caso de suspeita de evento grave em pacientes com histórico de TEV, diabetes ou maiores de 65 anos, em caso de crise hipertensiva, encefalopatia hipertensiva e síndrome nefrótica Podem ocorrer reações infusionais com hipertensão, crise hipertensiva, chiado, dor no peito e dor de cabeça, sendo necessária sua interrupção para introdução de terapia adequada			Outros: fadiga Graves: Cardiovasculares: ICC, hipertensão, encefalopatia hipertensiva, infarto do miocárdio Dermatológicos: distúrbios na cicatrização, fascite necrosante, deiscência da cicatriz cirúrgica Gastrointestinais: dor abdominal, fistula GI, hemorragia GI, perfuração GI, hematêmese, fistula traqueoesofágica Hematológicos: tromboembolismo arterial, trombose venosa profunda, neutropenia febril, hemorragia, anemia hemolítica microangiopática, neutropenia Imunológico: complicação na infusão (reação infusional) Neurológicos: oclusão da artéria cerebral, hemorragia cerebral, hemorragia intracraniana, hemorragia subaracnóide, isquemia transitória Renais: fistula de bexiga, fistula de pelve renal, síndrome nefrótica, proteinúria, elevação da creatinina, microangiopatia trombótica Reprodutivos: fistula do trato digestivo-genital feminino, sangramento vaginal, fistula vaginal Respiratórios: hemoptise, pneumonia intersticial, perfuração do septo nasal, hipertensão pulmonar, hemorragia pulmonar
					Continua > >

> > Continuação

Tabela 4.7						
Características dos anticorpos monoclonais utilizados no tratamento do câncer de mama, próstata ou pulmão						
Fármaco	Apresentações ³⁷	Precauções ³⁸	Contraindicações ³⁸	Categoria de Risco na Gravidez ³⁸	Efeitos Adversos ³⁸	Interações Medicamentosas ³⁸
Cetuximabe	Frasco-ampola 100 mg e 500 mg	Podem ocorrer reações infusionais graves e potencialmente fatais que requerem interrupção imediata do medicamento e suspensão da terapia. Parada cardiorrespiratória e/ou morte súbita já foram relatadas. Risco aumentado em pacientes com histórico de arritmias, ICC ou doença arterial coronariana Recomenda-se também o monitoramento de eletrólitos durante e após a terapia com cetuximabe, uma vez que hipomagnesemia, hipocalcemia e hipocalcemia foram relatadas Toxicidades dermatológicas A exposição ao sol deve ser limitada durante o tratamento e até 2 meses após a última dose de cetuximabe	Contraindicações específicas não foram determinadas	C	Comuns: Dermatológicos: erupção acneiforme, desordens capilares, ressecamento da pele, alteração nas unhas, prurido e rash cutâneo Endócrinos: hipomagnesemia, perda de peso Gastrointestinais: constipação, diarreia, náusea Hematológico: neutropenia Imunológico: doenças infecciosas Neurológicos: astenia, dor de cabeça, neuropatia sensorial Respiratório: dispneia Outros: fadiga, efeitos tardios da radiação e dor Graves: cardiovascular: morte súbita, parada cardiorrespiratória Dermatológicos: abscessos, erupção acneiforme, erupção bolhosa, dermatite por radiação, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica Endócrinos: hipomagnesemia Hematológicos: leucopenia e neutropenia Imunológicos: reação de hipersensibilidade e sepse Renais: insuficiência renal Respiratórios: doença pulmonar intersticial, embolia pulmonar Outros: reação infusional	Não determinadas

Continua > >

> > Continuação

Tabela 4.7						
Características dos anticorpos monoclonais utilizados no tratamento do câncer de mama, próstata ou pulmão						
Fármaco	Apresentações ³⁷	Precauções ³⁸	Contraindicações ³⁸	Categoria de Risco na Gravidez ³⁸	Efeitos Adversos ³⁸	Interações Medicamentosas ³⁸
		Interromper ou descontinuar a terapia em se tratando de ceratite aguda ou piora do quadro ocular	Contraindicações específicas não foram determinadas.	C	Comuns: Cardiovasculares: edema periférico Dermatológicos: erupção acneiforme, fissuras na pele, dermatite esfoliativa generalizada, alterações nas unhas, prurido, <i>rash</i> cutâneo Endócrinos: hipomagnesemia Gastrointestinais: dor abdominal, constipação, diarreia, náusea e vômitos Oftálmico: sintomas oculares Respiratórios: tosse e dispneia Outros: fadiga Graves: Dermatológico: toxicidade dermatológica Endócrino: hipomagnesemia Gastrointestinal: dor abdominal, constipação, diarreia Imunológicos: anafilaxia, reação infusional, sepse Oftálmico: ceratite Renal: insuficiência renal aguda Respiratórios: doença pulmonar intersticial e fibrose pulmonar	Não determinadas

Continua > >

> > Continuação

Tabela 4.7 Características dos anticorpos monoclonais utilizados no tratamento do câncer de mama, próstata ou pulmão						
Fármaco	Apresentações ³⁷	Precauções ³⁸	Contraindicações ³⁸	Categoria de Risco na Gravidez ³⁸	Efeitos Adversos ³⁸	Interações Medicamentosas ³⁸
Durvalumabe	Frasco-ampola 500 mg/10mL Frasco-ampola 120 mg/2,4mL	Evitar gravidez durante o tratamento e até 3 meses após o término do tratamento. Pode ocorrer grave reação infusional. Na ocorrência de qualquer reação adversa imunomediada, recomenda-se a interrupção do tratamento e em alguns casos pode ser necessário a descontinuação	Não há contraindicação específica	Risco fetal não pode ser descartado	Comum: constipação, dor musculoesquelética, tosse, dispneia, infecção do trato respiratório superior, fadiga. Grave: rash, insuficiência adrenal, hipotireoidismo, hipofisite, tireoidite, hipotireoidismo, diabetes mellitus tipo 1, colite, diarreia, trombocitopenia purpura, hepatite, infecções, nefrite, pneumonite, doença intersticial pulmonar.	Não determinadas
Nivolumabe	Frasco-ampola 40 mg/4mL Frasco-ampola 100 mg/10 mL	Pode ocorrer reação infusional Na ocorrência de qualquer reação adversa imunomediada, recomenda-se a interrupção do tratamento e em alguns casos pode ser necessário a descontinuação	Não há contraindicação específica	Risco fetal não pode ser descartado	Comum: prurido, rash, hiperglicemia, dor abdominal, constipação, apetite diminuído, náusea, vômito, artralgia, dor musculoesquelética, dor de cabeça, neuropatia periférica, tosse, dispneia, infecção do trato respiratório superior, fadiga. Grave: miocardite, pericardite, vasculite, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, insuficiência adrenal, cetoacidose diabética, hipertireoidismo, hipofisite, hipopituitarismo, hipotireoidismo, tireoidite, diabetes mellitus tipo 1, colite, diarreia, duodenite, gastrite, pancreatite, perfuração do colon, anemia aplástica, hepatite, doença veno-oclusiva do fígado, doença do enxerto contra o hospedeiro, linfadenite histiocítica necrosante, sarcoidose, síndrome Eaton-Lambert, miosite, rabdomiólise, desmielinação da medula espinhal, encefalite, síndrome Guillain-Barré, neuropatia, irite, uveíte, nefrite, injúria renal, infecção do trato urinário, efusão pleural, pneumonia, pneumonite, embolismo pulmonar, insuficiência respiratória, sepsse.	Tofacitinibe

Continua > >

> > Continuação

Tabela 4.7

Características dos anticorpos monoclonais utilizados no tratamento do câncer de mama, próstata ou pulmão

Fármaco	Apresentações ³⁷	Precauções ³⁸	Contraindicações ³⁸	Categoria de Risco na Gravidez ³⁸	Efeitos Adversos ³⁸	Interações Medicamentosas ³⁸
Pembrolizumabe	Frasco-ampola 100 mg/4 mL	Pode ocorrer grave reação infusional (0,2%). Não é recomendável o uso concomitante com dexametasona e análogos da talidomida em pacientes com mieloma múltiplo devido ao risco aumentado de morte. Na ocorrência de qualquer reação adversa imediata, recomenda-se a interrupção do tratamento e em alguns casos pode ser necessário a descontinuação	Não há contraindicação específica	Risco fetal não pode ser descartado	Comum: alopecia, prurido, rash, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipotrigliceridemia, hipoalbuminemia, hiponatremia, constipação, apetite diminuído, diarreia, náusea, elevação da fosfatase alcalina e TGO, artralgia, dor musculoesquelética, encefalite, tosse, dispneia, fadiga. Grave: vasculite, pênfigo bolhoso, eritrodermia, hipofisite, anemia, anemia hemolítica, hepatite, pancreatite, doença veno-oclusiva do fígado, doença do enxerto contra o hospedeiro, síndrome Eaton-Lambert, rabdomiólise, confusão mental, neurite óptica, nefrite, injúria renal, efusão pleural, pneumonia, pneumonite, sepse.	Tofacitinibe
Panitumumabe	Frasco-ampola 100 mg e 400 mg	Fibrose pulmonar e doença pulmonar intersticial, algumas fatais, já foram relatadas Pacientes idosos em terapia combinada com panitumumabe apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de eventos adversos graves, incluindo diarreia grave	Contraindicações específicas não foram determinadas	C	Graves: Dermatológico: toxicidade dermatológica Endócrino: hipomagnesemia Gastrointestinal: dor abdominal, constipação, diarreia Imunológicos: anafilaxia, reação infusional, sepse Oftálmico: ceratite Renal: insuficiência renal aguda Respiratórios: doença pulmonar intersticial e fibrose pulmonar	Não determinadas

Continua > >

> > Continuação

Tabela 4.7						
Características dos anticorpos monoclonais utilizados no tratamento do câncer de mama, próstata ou pulmão						
Fármaco	Apresentações ³⁷	Precauções ³⁸	Contraindicações ³⁸	Categoria de Risco na Gravidez ³⁸	Efeitos Adversos ³⁸	Interações Medicamentosas ³⁸
Pertuzumabe	Frasco-ampola 420 mg	Seu uso pode resultar em insuficiência cardíaca, manifestada pela diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e insuficiência cardíaca congestiva (ICC) Em caso de redução significativa da FEVE o tratamento deve ser descontinuado. Risco aumentado em pacientes previamente tratados com antraciclínicas e radioterapia na região torácica. A exposição ao fármaco na gravidez pode resultar em morte embriofetal e malformação ao nascimento. Necessário aconselhamento às pacientes para contracepção durante o tratamento e até 7 meses após seu término Reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, foram relatadas.	Hipersensibilidade ao pertuzumabe ou a outro excipiente	D	Comuns: Dermatológicos: alopecia, <i>rash</i> cutâneo Gastrointestinais: diminuição do apetite, diarreia, doença inflamatória da mucosa, náusea e vômitos Hematológicas: anemia e neutropenia Neurológicas: astenia, dor de cabeça, neuropatia periférica Outro: fadiga Graves: Cardiovasculares: insuficiência cardíaca congestiva, disfunção do ventrículo esquerdo Hematológicos: anemia, neutropenia febril, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia Imunológicos: anafilaxia, reação de hipersensibilidade	Não determinadas
Ramucirumabe	Frasco-ampola 100 mg/10 mL Frasco-ampola 500 mg/50 mL	Pode ocorrer grave reação infusional, mesmo com pré medicação (0,4%). Evitar gravidez durante o tratamento e até 3 meses após o término do tratamento. Na ocorrência de qualquer reação adversa imediata, recomenda-se a interrupção do tratamento e em alguns casos pode ser necessário a descontinuação	Não há contraindicação específica	Risco fetal não pode ser descartado	Comum: hipertensão, diarreia, neutropenia, epistaxe, fadiga. Grave: hipertensão grau 3, obstrução intestinal, hemorragia gastrointestinal, perfuração gastrointestinal, anemia, tromboembolismo arterial, neutropenia febril, hemorragia, neutropenia grau 3 ou maior,cirrose,encefalopatia, síndrome nefrótica, proteinúria.	Tofacitinibe

Continua > >

> > Continuação

Características dos anticorpos monoclonais utilizados no tratamento do câncer de mama, próstata ou pulmão						
Tabela 4.7						
Fármaco	Apresentações ³⁷	Precauções ³⁸	Contraindicações ³⁸	Categoria de Risco na Gravidez ³⁸	Efeitos Adversos ³⁸	Interações Medicamentosas ³⁸
Trastuzu- mabe	Frasco-ampola 440 mg	Seu uso pode resultar em cardiomiopatia e insuficiência cardíaca, com maior risco e gravidade quando associado à terapia prévia ou posterior com antraciclina. A terapia deve ser descontinuada em casos de redução significativa da FEVE. Pacientes idosos parecem apresentar maior risco para disfunção cardíaca Reações infusionais e toxicidades pulmonares graves, potencialmente fatais, podem ocorrer durante a infusão ou nas primeiras 24 horas após administração. A exposição durante a gravidez pode resultar em diminuição do líquido amniótico, hipoplasia pulmonar, anormalidades esqueléticas e morte neonatal. Necessário aconselhamento às pacientes quanto à contracepção efetiva durante e até 7 meses após o final do tratamento	Contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao trastuzumabe ou a qualquer outro excipiente da fórmula A terapia com antraciclina deve ser evitada por até 7 meses após a descontinuidade do trastuzumabe	D	Comuns: Dermatológico: rash cutâneo Endócrino: perda de peso Gastrointestinais: diarreia, náusea, estomatite, alteração paladar Hematológicos: anemia, neutropenia, trombocitopenia Imunológico: doenças infecciosas Neurológicos: dor de cabeça, insônia Respiratórios: tosse, nasofaringite, infecção do trato respiratório superior Outros: fadiga, febre, calafrios Graves: Cardiovasculares: disritmia cardíaca, insuficiência cardíaca, disfunção do ventrículo esquerdo, isquemia do miocárdio Hematológicos: neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia, trombose Imunológico: reação de hipersensibilidade Renal: insuficiência renal Respiratórios: dispnéia, pneumonia intersticial aguda, hipertensão pulmonar, toxicidade pulmonar Outros: reação infusional, síndrome da lise tumoral	Graves: Antraciclina em geral, doxorubicina em especial

Continua > >

> > Continuação

Tabela 4.7						
Características dos anticorpos monoclonais utilizados no tratamento do câncer de mama, próstata ou pulmão						
Fármaco	Apresentações ³⁷	Precauções ³⁸	Contraindicações ³⁸	Categoria de Risco na Gravidez ³⁸	Efeitos Adversos ³⁸	Interações Medicamentosas ³⁸
Trastuzumabe entansina	Frasco-ampola de 100 mg e 160 mg	Foram relatados casos de hepatotoxicidade, insuficiência renal, redução da FEVE e óbitos. As pacientes devem ser informadas quanto aos riscos e à necessidade de contracepção efetiva durante o tratamento e até 7 meses após o seu término Eventos hemorrágicos cerebrais, respiratórios e gastrointestinais, alguns fatais, foram relatados. Recomenda-se monitoramento quanto à trombocitopenia Em caso de confirmação de toxicidade hepática, a terapia deve ser descontinuada permanentemente Reações infusionais graves foram relatadas, sendo recomendada a descontinuidade do tratamento em caso de ameaça à vida Toxicidades pulmonares graves e potencialmente fatais também foram relatadas. A terapia deve ser descontinuada em caso de doença pulmonar intersticial ou pneumonite	Contraindicado a pacientes com hipersensibilidade a trastuzumabe entansina ou a qualquer um dos excipientes contidos no medicamento	D	Comuns: Gastrointestinais: constipação e náusea Hematológicos: hemorragia e trombocitopenia Hepático: aumento das enzimas hepáticas Musculoesquelético: dor muscular Neurológico: dor de cabeça Outro: fadiga Graves: Cardiovascular: disfunção do ventrículo cardíaco esquerdo Dermatológico: extravasamento no local da injeção Hematológicos: anemia, hemorragia, neutropenia, trombocitopenia Hepáticos: hepatotoxicidade, elevação das enzimas hepáticas, dano hepático Imunológico: reação anafilatoide Neurológico: neuropatia periférica Respiratórios: dispnêia, doença pulmonar intersticial, pneumonite	Graves: Inibidores CYP3A4, suco de <i>grapefruit</i>

Cuidado farmacêutico ao paciente adulto com câncer

No exercício de suas atividades, previstas na Resolução nº 565 do Conselho Federal de Farmácia, o farmacêutico que atua em serviços de oncologia deve *prestar cuidados farmacêuticos aos pacientes submetidos à terapia antineoplásica, observando as particularidades de cada via de administração, a fim de contribuir para a adesão ao tratamento e o uso racional dos antineoplásicos*⁴³.

O paciente pode estar sob o cuidado farmacêutico durante a internação e também no ambulatório sendo que, nesse último, pode receber medicamentos injetáveis ou de uso oral.

Os objetivos terapêuticos no tratamento do câncer são complexos e vão depender do estágio da doença, podendo ser curativo, adjuvante ou paliativo²⁰. Portanto, o acompanhamento farmacoterapêutico dependerá do objetivo terapêutico, assim como a abordagem do paciente, porém mantendo o olhar cuidadoso sobre os aspectos relacionados a segurança e efetividade.

Devido ao baixo índice terapêutico dos medicamentos antineoplásicos e à toxicidade inerente ao mecanismo de ação, os problemas relacionados aos medicamentos podem desencadear sérias consequências nos pacientes⁴⁴.

A coleta de dados junto ao paciente é o primeiro passo para a identificação de problemas, por meio da realização da anamnese farmacêutica e da verificação de parâmetros clínicos. A anamnese farmacêutica tem por finalidade conhecer a história de saúde do paciente, elaborar o perfil farmacoterapêutico e identificar suas necessidades relacionadas à saúde⁴⁵.

A elaboração de um plano terapêutico em que se estabeleçam metas pode ser útil no acompanhamento farmacoterapêutico. Por exemplo: ao paciente que apresenta episódios de náuseas e vômitos pode se estabelecer a meta de reduzir o número de episódios no próximo ciclo de tratamento.

Algumas informações são relevantes acerca do paciente, a fim de identificar dados que sinalizem dificuldades de compreensão, risco de erros com medicamentos antineoplásicos de uso oral, não adesão, entre outros.

É essencial que se colete informação sobre outras enfermidades que acometam o paciente e estejam sob tratamento. Procede-se, assim, à formulação de uma lista de medicamentos e revisão da farmacoterapia que analisa de modo estruturado e crítico o tratamento do paciente e tem como objetivos: 1. minimizar a ocorrência de problemas relacionados à farmacoterapia; 2. melhorar a adesão ao tratamento e os resultados terapêuticos; bem como 3. reduzir o desperdício de recursos⁴⁶.

Além da revisão da farmacoterapia, o farmacêutico tem importante papel na prática educativa do paciente com câncer, visando ao desenvolvimento da autonomia e da responsabilidade pelas decisões diárias que envolvem o seu cuidado com a saúde (empoderamento)⁴⁶. Assim, durante o atendimento farmacêutico é importante conversar a respeito, orientar o paciente sobre cuidados necessários para prevenir as RAM e o que fazer caso ocorram, visto que são bastante comuns com os antineoplásicos.

Cuidado farmacêutico ao paciente pediátrico ou adolescente com câncer

O monitoramento do uso de medicamentos em crianças é desafiador e relevante devido à falta de ensaios clínicos pediátricos, formulações adequadas e informações sobre a dose nas diferentes faixas etárias e situações clínicas. Espera-se que o farmacêutico clínico em oncopediatria possua conhecimentos acerca das necessidades da criança, da fisiopatologia, da farmacologia clínica e das estratégias de prevenção de erros para avaliação e preparação de todas as prescrições pediátricas⁴⁷.

O uso *off label* e/ou de esquemas posológicos baseados inteiramente na idade é frequentemente impreciso e pode levar a efeitos adversos, toxicidade ou inefetividade terapêutica. Em oncologia pediátrica, no entanto, o uso de alguns medicamentos, embora *off label*, pode estar fundamentado em evidências clínicas no tratamento de neoplasias mais frequentes⁴⁸. Contudo, é comum a prescrição de antimicrobianos e medicamentos adjuvantes, para os quais o conhecimento sobre a resposta pediátrica ao tratamento é imprescindível para o desfecho clínico.

Neste sentido, o cuidado farmacêutico em pacientes oncológicos pediátricos deve considerar as particularidades do organismo da criança em suas diferentes faixas etárias: neonatos (0 a 30 dias), lactantes (1 mês a 1 ano), pré-escolares (2 a 6 anos), escolares (7 a 10 anos) e adolescentes (11 a 18 anos)⁴⁹. Durante as diversas faixas do desenvolvimento da criança ocorrem mudanças anatômicas, fisiológicas e bioquímicas que influenciam a farmacocinética e farmacodinâmica⁵⁰.

A ação dos antineoplásicos dependerá essencialmente dos processos de absorção, distribuição, metabolização e excreção. No cuidado oncológico, a maior parte dos medicamentos é usualmente administrada por via endovenosa⁵⁰.

Entretanto, fármacos previstos na quimioterapia adjuvante ou de manutenção estão formulados em apresentações orais, que podem possuir maior ou menor absorção no organismo pediátrico. Dentre as principais variações, destacam-se: a variação do pH gástrico, com normalização apenas por volta dos 3 anos de idade, quando a quantidade de ácido gástrico excretada é semelhante à observada em adultos; a menor velocidade de esvaziamento gástrico nos primeiros meses de vida e a maior permeabilidade intestinal associada à imaturidade dos transportadores presentes na mucosa gastrointestinal. Assim, observa-se que a biodisponibilidade de alguns fármacos pode ser fortemente influenciada pelo metabolismo da microflora intestinal, diferenciada em bebês, crianças e adultos⁵⁰.

Os principais aspectos relacionados à distribuição de medicamentos podem diferir entre adultos e crianças. O volume do sistema nervoso central é relativamente maior em crianças mais jovens e não se correlaciona bem com a área da superfície corporal. Os percentuais de água e gordura também variam, afetando a distribuição dos fármacos. A ligação às proteínas plasmáticas – albumina, globulinas, glicoproteínas, lipoproteínas – depende da quantidade de proteínas circulante, do nível de sítios de ligação e da afinidade entre o fármaco e a proteína. Em crianças mais novas, a capacidade de ligação e a concentração destas proteínas são menores⁵⁰.

Também são observadas variações na expressão de enzimas da superfamília do CYP450. A atividade do metabolismo de fase I é menor do nascimento até os 3 anos de vida, aproximadamente. A literatura aponta uma variação entre 30 e 60%

em crianças com até 10 anos na expressão do total de citocromos observada em adultos. Da mesma forma, o sistema de glicuronil transferases contém um grande número de isoenzimas. Assim, o perfil da glicuronidação de diferentes fármacos e compostos endógenos só ocorre como o esperado em adultos após a idade de 3 anos. A atividade das monoaminas oxidases parece aumentada até os 2 anos⁵¹.

Caso o antineoplásico possua depuração renal, a taxa desproporcional de desenvolvimento da filtração glomerular e da função tubular em crianças pode influenciar a excreção e toxicidade do medicamento. A permeabilidade glomerular e a reabsorção tubular são processos graduais e contínuos desde o nascimento até a adolescência, mas o estágio-chave de sua maturação ocorre, respectivamente, entre 1 e 3 anos de idade⁵¹. Os métodos para previsão da depuração pediátrica com base nos valores de adulto são inadequados para um grande número de medicamentos⁵¹.

O estado de saúde da criança com câncer como, por exemplo, alterações no sistema digestório, como refluxo gastroesofágico – também influencia a farmacocinética e farmacodinâmica⁵².

Considerando as neoplasias mais frequentes em crianças, cabe ressaltar o maior perfil de incidência das leucemias (25 a 35% do total de neoplasias malignas pediátricas), sobretudo em crianças menores de 5 anos comumente acometidas pela leucemia linfocítica aguda (LLA), em 80% dos casos^{53,54}. O esquema terapêutico de maior conhecimento internacional para o tratamento da LLA, desenvolvido pelo grupo alemão Berlim-Frankfurt-Munich (BFM), utiliza a estratificação dos pacientes conforme grupos de risco para ocorrência de recidiva⁵³. O BFM é exemplo de um protocolo específico desenvolvido para pediatria, tornando o cuidado mais seguro. Contudo, a literatura aponta a ocorrência de eventos adversos, como náuseas, vômitos e reações infusionais, que podem ser prevenidos com o apoio do farmacêutico clínico na equipe multidisciplinar^{55,56}.

No tratamento da LLA e de outros tumores pediátricos, o cuidado farmacêutico visa o âmbito hospitalar e ambulatorial utilizando-se, especialmente, como fonte de dados: 1. a prescrição, 2. o prontuário do paciente, 3. os resultados de exames e 4. as informações obtidas com os demais profissionais de saúde, o paciente e o cuidador, *rounds*, entrevistas no leito ou na consulta farmacêutica⁴⁶.

As atividades/serviços clínicos em oncologia pediátrica contemplam o processo de análise e revisão da farmacoterapia, dispensação dos antineoplásicos, conciliação medicamentosa, monitoração terapêutica de medicamentos, acompanhamento farmacoterapêutico e educação em saúde. A Tabela 4.8 traz uma síntese dos principais aspectos do processo de cuidado, que deve ser atenciosamente documentado para consulta e avaliação dos resultados da conduta multiprofissional^{46,47,49}.

Tabela 4.8
Exemplos dos aspectos relacionados ao cuidado farmacêutico em farmácia clínica pediátrica oncológica

Atividades/serviços	Síntese do processo
Educação em saúde	Uso de diferentes estratégias educativas (filmes, brincadeiras, músicas, fantoches, histórias) com a criança e o cuidador, visando dirimir dúvidas sobre o tratamento, integrar o saber popular e científico, desenvolver habilidades e atitudes sobre o uso pediátrico dos medicamentos antineoplásicos e adjuvantes
Análise da prescrição Revisão da farmacoterapia Dispensação	Revisão estruturada e crítica da farmacoterapia a partir do confronto de dados clínicos e evidências da literatura, com o objetivo de: 1. minimizar a ocorrência de eventos adversos à farmacoterapia, 2. melhorar a adesão ao tratamento e os resultados terapêuticos, 3. reduzir o desperdício de recursos A análise dos aspectos técnicos e legais da prescrição deve apoiar intervenções e orientações na adequação e dispensação dos antineoplásicos para o paciente pediátrico – orientação sobre seu uso adequado e seguro, seus benefícios, sua conservação e descarte – para garantia da segurança, do acesso e do uso adequado
Conciliação medicamentosa	Em situações de transição da criança pelos diferentes níveis e esferas de atenção (p. ex., hospital-dia, enfermaria, centro cirúrgico, unidade de terapia intensiva, cuidado ambulatorial), o farmacêutico deve construir uma lista precisa de todos os medicamentos utilizados pelo paciente, conciliando as informações do prontuário, da prescrição, da criança, de cuidadores, entre outras, visando diminuir as discrepâncias não intencionais
Acompanhamento farmacoterapêutico	Gerenciamento da farmacoterapia antineoplásica e de adjuvância, por meio da análise das condições da criança, dos fatores de risco e do tratamento, da conduta e do conjunto de intervenções gerenciais, educacionais e clínicas, a fim de prevenir ou minimizar eventos adversos aos medicamentos e alcançar as metas terapêuticas durante todo o período de acompanhamento pela equipe multiprofissional
Monitoração terapêutica dos medicamentos	No caso de alguns antineoplásicos (em especial, o metotrexato) e antimicrobianos (vancomicina), a mensuração e a interpretação dos níveis séricos objetivam a individualização de doses (efetivas e seguras) e a investigação da adesão ao tratamento

Fonte: Adaptado de Bhatt-Mehta et al., 2013; SNAPP, 2014 e CFF, 2016.

A ausência de resultados clínicos relacionados a tratamentos considerados eficazes pode se dever à falta de adesão ao tratamento oncopediátrico. As ações do farmacêutico clínico em oncopediatria precisam considerar a promoção e avaliação da adesão. No tratamento da LLA, a descrição de problemas na adesão variou entre 2 e até 60% e envolve fatores relacionados à criança (personalidade e estágio de desenvolvimento); à educação, cultura, crenças e perfil socioeconômico; à situação fa-

miliar (estrutura e dinâmica); ao relacionamento com o serviço e profissionais de saúde e ao tratamento (ocorrência de eventos adversos, duração e complexidade)^{57,58}.

Um conjunto de comportamentos, sugerido na literatura, pode contribuir de forma positiva para a adesão ao tratamento⁵⁸:

- compreensão da prescrição e forma de uso dos medicamentos;
- estabelecimento de rotinas;
- definição de papéis e responsabilidades (paciente, familiares, equipe de saúde);
- consciência de que o uso do medicamento não é negociável;
- construção de relações e parcerias;
- apoio à criança e família;
- seguimento de instruções e vigilância e reforço quanto à disciplina na alimentação, no sono e uso de medicamentos;
- informação e manejo de eventos adversos;
- perspectiva positiva diária;
- experiência adquirida com o tratamento.

O desconhecimento da proposta de tratamento, aversão/rebeldia e experimentação de emoções e experiências ruins durante a terapia são entendidos como fatores envolvidos na baixa adesão que precisam ser identificados, compreendidos, controlados ou, ao menos, minimizados em colaboração com a equipe multiprofissional⁵⁸.

Por fim, a gestão da prática clínica em oncopediatria busca garantir que o farmacêutico possua estrutura, recursos humanos e financiamento para a implantação destas atividades nos serviços de saúde. Contudo, o maior desafio é a formação do farmacêutico clínico neste campo. Os conceitos e demais elementos teóricos apontados apenas representam a instrumentalização inicial de um processo de formação que demandará carga horária prática para a compreensão e o desenvolvimento das competências clínicas finais. Os cursos de residência multiprofissional na atenção pediátrica oncológica são boas alternativas de formação em nível de pós-graduação para o farmacêutico.

A abordagem da criança com câncer e dos familiares requer sensibilidade, cuidado e técnica para o desenvolvimento de estratégias de comunicação. É importante considerar o ambiente, o contexto e as formas de aumentar o conforto da criança e do adolescente. Neste sentido, alguns hospitais brasileiros participam de iniciativas que buscam humanizar os serviços oncológicos pediátricos, com a criação de um ambiente lúdico para a administração da quimioterapia. No Rio de Janeiro, o projeto “Aquário Carioca” é um exemplo de estratégia de contribuição para a interação entre crianças, família e equipe de saúde durante o cuidado terapêutico⁵⁹.

■ Referências

1. National Cancer Institute [homepage internet]. NCI Dictionary of Cancer Terms Disponível em: <<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?expand=M>>. Acessado em: 21 jan. 2017.
2. International Agency for Research on Cancer. World Cancer Report 2014. França: IARC; 2014.
3. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2017.
4. Kitapcioglu G. Principles and Practice of Modern Radiotherapy Techniques in Breast Cancer. New York: Springer; 2013. p. 3-12.
5. Viale G. The current state of breast cancer classification. Ann Oncol. 2012;(suppl. 10):207-210.
6. BMJ Best Practice [Internet database]. Prostate cancer 2017. London, UK. Disponível em: <<http://bestpractice.bmj.com.libaccess.lib.mcmaster.ca/best-practice/monograph-pdf/254.pdf>>. Acessado em: Requer registro e login.
7. BMJ Best practice [Internet database]. Colorectal cancer. London, UK. Disponível em: <<http://bestpractice.bmj.com.libaccess.lib.mcmaster.ca/best-practice/monograph-pdf/258.pdf>>. Acessado em: Requer registro e login.
8. Amersi F, Agustin M, Ko CY. Colorectal cancer: epidemiology, risk factors, and health services. Clin Colon Rectal Surg. 2005;18(3):133-140.
9. National Comprehensive Cancer Network. Non-small cell lung cancer. NCCN; 2017.
10. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. J Thorac Oncol. 2015;10(9):1243-60.
11. Siegel RL, Miller KD, Jemal DVMA. Cancer Statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016;66:7-30.
12. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer. 3ª ed. Cancer. 2005;103(7):1457-6.
13. Spector LG, Pankratz N, Marcotte EL. Genetic and nongenetic risk factors for childhood cancer. Pediatr Clin North Am. 2015 Feb;62(1):11-25.
14. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. New Engl J Med. 2015;373:1541-1552.
15. Spector LG, Pankratz N, Marcotte EL. Genetic and nongenetic risk factors for childhood cancer. Pediatr Clin North Am. 2015 Feb;62(1):11-25.
16. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®): Patient Version. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-2017 Feb 3. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65763/>>. Acessado em: 10 fev. 2017.
17. Pui CH, Evans WE. A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia. Semin Hematol. 2013 Jul;50(3):185-96
18. Childhood Acute Myeloid Leukemia/Other Myeloid Malignancies Treatment (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002. 2016 Dec 1. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66019/>. Acessado em: 10 fev. 2017.
19. Chintagumpala M, Gajjar A. Brain tumors. Pediatr Clin North Am. 2015 Feb;62(1):167-78.
20. Bittencourt HNS, Brunstein CG. Farmacologia Clínica – fundamentos da terapêutica racional. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. 1073 p.
21. BMJ Best Practice [Internet database]. Breast cancer in situ 2017. Disponível em: <<http://bestpractice.bmj.com.libaccess.lib.mcmaster.ca/best-practice/monograph-pdf/717.pdf>>. Acessado em: Requer registro e login.
22. BMJ Best Practice [Internet database]. Primary invasive breast cancer 2016. Disponível em: <<http://bestpractice.bmj.com.libaccess.lib.mcmaster.ca/bestpractice/monograph-pdf/716.pdf>>. Acessado em 12 dez 2018. Requer registro e login.
23. BMJ Best practice [Internet database]. Metastatic breast cancer 2015. Disponível em: <<http://bestpractice.bmj.com.libaccess.lib.mcmaster.ca/best-practice/monograph-pdf/718.pdf>>. Acessado em 12 dez 2018. Requer registro e login.
24. Wallace TJ, Torre T, Grob M, Yu J, Avital I, Brücher B, et al. Current Approaches, Challenges and Future Directions for Monitoring Treatment Response in Prostate Cancer. J Cancer. 2014;5(1):3-24.

25. Latimer KM, Mott TF. Lung Cancer: Diagnosis, Treatment Principles, and Screening. *Am Fam Physician*. 2015;91(4):250-256.
26. Sadalla JC, Andrade JM, Genta MLND, Baracat EC. Cervical cancer: what's new? *Rev Assoc Med Bras*. 2015;61(6):536-542.
27. DeVita VT, Chu, E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Research*. 2008;68(21):8643-53.
28. Bittencourt HNS, Ribeiro AFT, Neuenschwander LC. Farmacologia clínica da neoplasia. In: Fuchs FD, Wannmacher. *Farmacologia Clínica – fundamentos da terapêutica racional*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p. 646-684.
29. Calabres P, Parks Junior RE. Quimioterapia das doenças neoplásicas. In: Goodman LE & Gilman AG. *As bases farmacológicas da terapêutica* 12ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.
30. Shenfield GM, Le Couteur DG, Riveroy LP. Clinical pharmacology. *Med J Australia*. 2002;9(1):179.
31. Skeel RT. Antineoplastic drugs and biologic response modifiers: classifications, use and toxicity of clinically usefull agents. In: Skeel RT & Lachant NA. *Handbook of Cancer Therapy* 6ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
32. Skipper HE. Combination Therapy: some concepts and results. *Cancer chemoth rep*. 1974; 2:24-137.
33. WHO. Anatomical Therapeutic Chemical Classification System. WHO collaborating centre for drug statistics methodology Disponível em: <www.who.no/atc>. Acessado em 27 jun 2017.
34. Gibson L, Lawrwnce D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment on advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;4(4). Disponível em: <<http://researchonline.lshtm.ac.uk/4668/>>. 10.1002/14651858.CD003370.pub3.
35. Kumar S, Shelley,Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason M. .Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006;(4). Article Number: CD006019 DOI: 10.1002/14651858.CD006019.pub2.
36. O'Donnell-Tormey J, Tontonoz M. Cancer and the immune system: the vital connection. New York: Cancer Research Institute; 2016.
37. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil) [homepage na internet]. Consultas/medicamentos Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>>. Acessado em: 10 fev. 2017.
38. Truven Health Analytics [internet database]. Micromedex® solutions. Disponível em: <<https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true>>. Acessado em: 10 fev. 2017.
39. Wu, HC, Chang DK, Huang CT. Targeted Therapy for Cancer. *Journal of Cancer Molecules*. 2006;2(2):57-66.
40. Bittencourt HNS, Ribeiro AFT, Neuenschwander LC. Farmacologia clínica da neoplasia. In: Fuchs FD, Wannmacher. *Farmacologia Clínica – fundamentos da terapêutica racional*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p. 646-684.
41. Charlton P, Spicer J. Targeted therapy in cancer. *Medicine*. 2016;44(1):34-38.
42. Scott AM, Alisson JP, Wolchok JW. Monoclonal antibodies in cancer therapy. *Cancer Immun*. 2012;12:1-8.
43. Conselho Federal de Farmácia (Brasil). Resolução nº 565 de 06 de dezembro de 2012. Dispõe sobre a competência legal para o exercício da manipulação de drogas antineoplásicas pelo farmacêutico. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/565.pdf>>. Acessado em 02 abr. 2017.
44. Liekweg A, Westfeld M, Jaehde U. From oncology pharmacy to pharmaceutical care: new contributions to multidisciplinary cancer care. *Support Care Cancer*. 2004;12:73-79.
45. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Capacitação para implantação dos serviços de clínica farmacêutica. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. 304 p.
46. Conselho Federal de Farmácia (Brasil). Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: contextualização e arcabouço conceitual. Brasília; 2016. 200 p.
47. Bhatt-Mehta V, Buck ML, Chung AM, Farrington EA, Hagemann TM, Hoff DS, et al. Recommendations for Meeting the Pediatric Patient's Need for a Clinical Pharmacist: A Joint Opinion of the Pediatrics Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy and the Pediatric Pharmacy Advocacy Group. *Pharmacotherapy*. 2013;33(2):243-251.
48. Casali PG. The off-label use of drugs in oncology: a position paper by the European Society for Medical Oncology (ESMO). *Ann Oncol*. 2007;18(12):1923-1925.

49. SNAPP – Scottish Neonatal and Paediatric Pharmacists Group. Introduction to Paediatric Pharmaceutical Care. NHS Education for Scotland. Glasgow.125p, 2014. Disponível em: <<http://www.nppg.scot.nhs.uk/>>. Acessado em: 20 fev. 2017.
50. Fernandez E, Perez R, Hernandez A, Tejada P, Arteta M, Ramos JT. Factors and mechanisms for pharmacokinetic differences between pediatric population and adults. *Pharmaceutics*. 2011;3:53-72.
51. Mahmood I. Prediction of drug clearance in children from adults: a comparison of several allometric methods. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;61:545-557.
52. Silva LIMM, Chaves BMM, Vasconcelos ASOB, Ponciano AMS, Reis HPLC, Fonteles MMF. Cuidado Farmacêutico em Pediatria. *Rev. Saúde Criança Adolesc*. 2011;3(1):66-69.
53. Laks D, Longhi F, Wagner MB, Garcia PCR. Avaliação da sobrevida de crianças com leucemia linfocítica aguda tratadas com o protocolo Berlim-Frankfurt-Munique. *J Pediatr*. 2003;79(2):149-58.
54. Reis RS, Santos MO, Thuler LCS. Incidência de tumores pediátricos no Brasil. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2007;53(1):5-15.
55. Bracken L. Avoiding Adverse Drug Reactions in Children - Development of the Liverpool Adverse Drug Reaction Avoidability Assessment Tool. Tese de doutorado. Universidade de Liverpool, 2015.
56. Santos AC. Impacto Prognóstico das Reações Adversas à Asparaginase em Crianças com Leucemia Linfoblástica Aguda Tratadas no IPPMG/UFRJ. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Farmácia, 2017.
57. Goh XTW, Tan YB, Thirumoorthy BT, Kwan YH. A systematic review of factors that influence treatment adherence in paediatric oncology patients. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2017;42:1-7.
58. Landier W, Hughes CB, Calvillo ER, Anderson NLR, Deborah Briseño-Toomey D, Dominguez L, et al. A Grounded Theory of the Process of Adherence to Oral Chemotherapy in Hispanic and Caucasian Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*. 2015;28(4):203-223.
59. Gomes IP, Collet N, Reis PED. Ambulatório de quimioterapia pediátrica: a experiência no aquário carioca. *Texto & Contexto – Enfermagem*. 2011;20(3):585-591.



Cuidado Farmacêutico aos Pacientes com Úlceras e Esofagite de Refluxo

Luciane Cruz Lopes

Marcia Aparecida Antônio

Aparecida Erica Bighetti Ribas

Izabela Fulone

Alan Maicon de Oliveira

Fisiopatologia e princípios gerais do tratamento da úlcera péptica

■ Fisiopatologia da úlcera péptica

Nas últimas décadas a incidência da doença ulcerosa péptica declinou no mundo ocidental. Entretanto, com incidência variando de 2 a 10/100.000, permanece como problema de saúde pública na sociedade moderna^{1,2}. A incidência de úlcera péptica aumenta com a idade. Úlceras gástricas têm pico entre a quinta e a sétima décadas e as úlceras duodenais, 10 a 20 anos antes. Ambos os sexos são afetados similarmente².

A epidemiologia da úlcera péptica reflete em grande parte a epidemiologia dos dois maiores fatores etiológicos, a infecção por *Helicobacter pylori* e o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINE). Atualmente, a incidência de *H. pylori* vem diminuindo lentamente nos últimos 50 anos e o uso de AINES aumentou. Isto resultou em um declínio nas úlceras duodenais (quase sempre associadas à infecção por *H. pylori*) e um aumento nas úlceras gástricas (o local principal de úlceras causadas por AINE)³.

As úlceras pépticas permanecem comuns em todo o mundo, especialmente no mundo em desenvolvimento, onde a infecção por *H. pylori* é altamente prevalente⁴. As complicações mais importantes relacionadas à doença ulcerosa péptica são: hemorragia, observada clinicamente em 15-20% dos casos, e perfuração, em 7%, com incidência de 7 a 10/100.000 pessoas por ano – variável entre os países e mesmo entre regiões de um mesmo país. A mortalidade anual relacionada à doença ulcerosa é baixa, sendo ela consequente a complicações em pacientes com comorbidades ou do tratamento cirúrgico⁵. Por outro lado, a morbidade dessa afecção tem sido reportada como entre 25 e 89%, com custos elevados. Entre os pacientes com úlcera duodenal, 6 a 11% apresentam perfuração e, entre aqueles com úlcera gástrica, 2 a 5% perfuram⁶.

Define-se úlcera péptica como o resultado de uma ruptura com mais de 5 mm de diâmetro no revestimento, invadindo a camada submucosa no estômago ou no duodeno. Úlceras menores do que isto ou sem profundidade são chamadas erosões⁷. As úlceras pépticas resultam de um desequilíbrio entre os fatores que promovem lesões mucosas (ácido gástrico, pepsina, infecção por *H. pylori*, uso de AINE) e os mecanismos que promovem a defesa gastroduodenal (prostaglandinas, muco, bicarbonato, fluxo sanguíneo mucoso)².

Os dois maiores fatores etiológicos responsáveis pela ulceração péptica são a infecção pelo patógeno gástrico gram-negativo *Helicobacter pylori* e o uso de aspirina e outros AINE. Existe alguma sinergia entre estas duas causas principais⁸.

As causas mais raras são a isquemia gástrica (responsável pelas “úlceras de estresse” que ocorrem comumente em doentes com falência de múltiplos órgãos em unidades de cuidados intensivos), a síndrome de Zollinger-Ellison (uma síndrome de hipersecreção de ácido gástrico causada por um tumor neuroendócrino secretor de gastrina), infecções (pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) infectados com citomegalovírus) e doença de Crohn. Uma pequena mas crescente proporção de úlceras pépticas parece ser verdadeiramente idiopática⁹.

Certos medicamentos podem provocar úlceras pépticas¹⁰:

- ✓ Corticosteroides (em doses elevadas ou quando combinados a AINE)
- ✓ Bifosfonatos (utilizados no tratamento de osteoporose)
- ✓ Micofenolato
- ✓ Cloreto de potássio
- ✓ Fluorouracil

Úlceras pépticas resultam de um desequilíbrio entre fatores que podem danificar o revestimento da mucosa gastroduodenal e mecanismos de defesa que normalmente limitam a lesão. Isso inclui o aumento da secreção de ácido ou o enfraquecimento da barreira mucosa¹⁰.

Fatores agressivos incluem suco gástrico (incluindo ácido clorídrico, pepsina e sais biliares refluxados a partir do duodeno), *H. pylori* e AINE. As defesas mucosas compreendem uma camada de bicarbonato de muco segregada por células de muco de superfície, formando um gel viscoso sobre a mucosa gástrica. As defesas mucosas dependem de um suprimento sanguíneo adequado e da formação dentro da mucosa gástrica¹¹.

A maioria dos indivíduos infectados pelo *H. pylori* não desenvolve úlceras. No entanto, em úlceras duodenais a infecção crônica por *H. pylori*, confinada principalmente ao antro gástrico, pode levar à diminuição da secreção de somatostatina e consequentemente aumento da liberação de gastrina, resultando em hipersecreção de ácido gástrico¹¹.

Em úlceras gástricas, a infecção prolongada de *H. pylori* em todo o estômago, acompanhada de inflamação grave, resulta em degradação da mucina gástrica, interrupção de junções apertadas entre células epiteliais gástricas e indução da morte das células epiteliais gástricas¹⁰. Os AINE causam lesões diretamente (envolvendo a

captura de íons hidrogênio) e indiretamente (um efeito sistêmico envolvendo a inibição das ciclo-oxigenases, especialmente a COX-1) e aumentam o risco de sangramento através de ações antiplaquetárias. O quadro, a seguir, explica a patogênese envolvida na infecção por *H. pylori*².

- Infecção por *Helicobacter pylori*
 - ✓ Pode ser precursor para quase todas as úlceras duodenais na ausência de AINE ou síndrome de Zollinger-Ellison
 - ✓ *H. pylori* possui atividade de urease muito elevada que produz amônia para proteger-se de um ambiente gástrico ácido. A produção local de amônia (caráter alcalino) no antro do estômago impede que as células D das glândulas antrais detectem a acidez, levando à liberação inadequada de somatostatina e aumento da gastrina, o que leva ao excesso de secreção ácida
- Fatores associados a úlceras provocadas por infecção por *H. pylori*
 - ✓ Padrão de gastrite histológica
 - ✓ Alterações nos hormônios gástricos e secreção ácida
 - ✓ Metaplasia gástrica no duodeno
 - ✓ Interação de *H. pylori* com barreira mucosa e imunopatogênese
 - ✓ Tipos de cepas de *H. pylori* ulcerogênicas
 - ✓ Fatores genéticos
- Na úlcera duodenal associada ao *H. pylori*
 - ✓ Aumento nas células parietais secretoras de ácido no estômago
 - ✓ Sobrecarga de ácido no duodeno levando à metaplasia no bulbo duodenal, que permite a colonização do epitélio duodenal por *H. pylori*
- Na úlcera gástrica associada a *H. pylori*
 - ✓ Inflamação da mucosa com indução de citocinas derivadas do epitélio
 - ✓ Afluência de neutrófilos e macrófagos, prejudicando a defesa mucosa

Fonte: adaptado de DynaMed, 2017.

A suspeita de úlcera péptica é baseada em sintomas clínicos. Mas muitas vezes, as úlceras pépticas podem não causar sintomas, especialmente em pessoas idosas e naqueles que tomam AINE. Caracterizada por dor epigástrica periódica 2-5 horas após as refeições ou com o estômago vazio², os sintomas mais frequentes estão relacionados ao aparelho digestório alto. Dor noturna aliviada por alimentos, neutralizantes ou agentes antissecretores.

O diagnóstico baseia-se em testes para a presença de *H. pylori* e anamnese para verificar história com referência específica ao uso de AINE ou a presença de dor abdominal superior. Em pacientes com úlceras duodenais, a dor abdominal pode ser grave e irradiar através das costas como resultado da penetração da úlcera posteriormente no pâncreas. A maioria das pessoas com dispepsia não tem úlcera péptica¹². Em pacientes com características de alarme, > 55 anos de idade, ou naqueles que não respondem ao tratamento, a endoscopia deve ser solicitada. O diagnóstico definitivo da úlcera se faz por endoscopia, que pode revelar úlcera no estômago ou no duodeno proximal¹¹.

■ Princípios gerais do tratamento

Pacientes com úlcera gástrica devem ser encorajados a realizar mudanças no estilo de vida, como reduzir o consumo de álcool e alimentos gordurosos, parar de fumar, reduzir peso e ser orientados a suspender o uso de medicamentos que podem agravar ou ser a causa desta doença. O objetivo da terapia é tratar complicações (p. ex., sangramento ativo), eliminar a causa subjacente sempre que possível, aliviar os sintomas e cicatrizar as úlceras¹¹.

Pacientes com presença de sangramento devem ser encaminhados para internação hospitalar para a administração de uma infusão intravenosa com inibidor da bomba de prótons (IBP)¹³. O uso de IBP na presença de sangramento da úlcera péptica reduz o ressangramento e a cirurgia, em comparação com placebo ou anti-H₂, mas não há evidência de um efeito global sobre a mortalidade por todas as causas¹³. A cirurgia é reservada para úlceras perfuradas e onde houve falha na hemostase endoscópica das úlceras hemorrágicas. Para pacientes sem sangramento, o primeiro passo é eliminar a causa subjacente, seguido por terapia de cicatrização de úlcera. A presença de *H. pylori* deve ser avaliada, uma vez que o tratamento se baseia na sua presença ou ausência¹¹.

Quando o paciente é negativo para *H. pylori*, os AINE (incluindo a aspirina) devem ser descontinuados, uma vez que esta é a causa mais provável nestes doentes. Se isso não for possível, ou se o paciente tomar aspirina de baixa dose para a profilaxia de doença cardiovascular, o uso de IBP em longo prazo deve ser considerado. Inibidores de ciclo-oxigenase-2 (COX-2) não devem ser utilizados em pacientes com risco de doença cardiovascular¹⁴.

Se o doente tiver características de alarme, a endoscopia deve ser realizada antes do início do tratamento para cicatrização da úlcera péptica. Os IBP (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol) são os fármacos de escolha para a cicatrização de úlceras, dada a simplicidade do seu esquema de administração e a sua efetividade. No entanto, tanto os IBP como os antagonistas H₂ (anti-H₂ – ranitidina, famotidina, nizatidina) inibem a secreção ácida, mas os IBP apresentam a vantagem de inibir a secreção ácida numa extensão maior, além de cicatrizar mais rapidamente as úlceras pépticas¹⁵. Recomenda-se o uso de anti-H₂ em casos de alergia ou intolerância aos IBP ou quando o paciente não responder ao tratamento com IBP¹¹.

A terapia de supressão ácida é geralmente continuada durante 4 semanas em doentes com úlceras duodenais negativas para *H. pylori* e durante 8 semanas em doentes com úlceras gástricas negativas para *H. pylori*¹¹. Diferentes IBP têm eficácia semelhante para a cicatrização e manutenção da cicatrização de úlceras¹⁶.

O sucralfato tem taxas de cicatrização de úlcera semelhantes às dos anti-H₂. O mecanismo de ação provável seria por proteção da lesão ulcerosa por quelação de proteínas da mucosa, adsorção de pepsina, estímulo da síntese de prostaglandinas e do fator local de crescimento. O esquema de administração (várias vezes ao dia), acrescido do tamanho grande do comprimido, diminui a adesão ao tratamento, por isso este medicamento não é usado como primeira ou segunda opção, somente em alguns casos como terceira opção¹⁷.

Os antiácidos são relativamente ineficazes e demoram a produzir cura, e também não são recomendados¹¹. O misoprostol é uma opção para a prevenção de úlceras gástricas induzidas por AINE em doentes que necessitam descontinuar a terapia com este fármacos¹¹. Como o misoprostol tem efeito abortivo, este fármaco, no Brasil, somente está disponível em centros obstétricos.

Em pacientes positivos para *H. pylori* a terapêutica de erradicação deve ser iniciada. Terapia de erradicação leva à cicatrização de úlcera e uma diminuição dramática na recorrência de úlcera¹⁸. Os antimicrobianos mais comumente utilizados para erradicação do *H. pylori* incluem amoxicilina, claritromicina, metronidazol, tetraciclina, tinidazol e bismuto coloidal. O perfil do local de resistência determina a terapia a ser selecionada. A terapia não deve ser prescrita sem infecção documentada.

A maioria dos regimes tem 70 a 90% de eficácia na prática, limitada principalmente pela resistência aos antibióticos e pela adesão do paciente ao regime. Idealmente, o tratamento com terapia tripla é recomendado por 14 dias, uma vez que esta duração levou a um aumento significativo da taxa de erradicação de *H. pylori*¹⁸.

A terapia tripla (um IBP mais dois antibióticos) tem sido historicamente preferida em relação a terapia quádrupla (um IBP mais bismuto mais dois antibióticos) para tratamento inicial devido à sua relativa simplicidade. A associação de IBP, em dose convencional (p. ex., omeprazol 20 mg, duas vezes ao dia), a claritromicina (500 mg, duas vezes ao dia) e a amoxicilina (1.000 mg, duas vezes ao dia) esta substituída por metronidazol (500 mg, duas vezes ao dia) em pacientes com histórico de alergias a penicilinas, tem sido frequentemente adotada no Brasil^{19,20}.

Regimes baseados em bismuto coloidal e a terapia sequencial (isto é, 5 dias de IBP mais amoxicilina, seguidos de 5 dias de IBP mais claritromicina e tinidazol) podem proporcionar taxas de erradicação melhores, considerando pacientes cujo *H. pylori* demonstre resistência aos antibióticos previamente¹⁸.

Todos os regimes contêm antibióticos e, portanto, podem causar diarreia, promover infecções oportunistas e interferir com a absorção de muitos outros medicamentos, incluindo contraceptivos orais¹¹.

A erradicação de *H. pylori* deve ser verificada após um mês do final da terapia. A continuação da terapia supressiva de ácido após o tratamento da infecção não é necessária, na maioria dos casos¹⁷. Se o primeiro tratamento falhar, pelo menos um regime alternativo deve ser considerado¹⁸.

Fisiopatologia e princípios gerais do tratamento da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)

■ Fisiopatologia da doença do refluxo gastroesofágico

Segundo o *American College of Gastroenterology*, a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é uma doença crônica decorrente do fluxo retrógrado de parte do conteúdo gastroduodenal para o esôfago e/ou órgãos adjacentes, acarretando variável espectro de sintomas esofágicos ou extraesofágicos, associados ou não a lesões teciduais²¹. A DRGE pode ocorrer com ou sem inflamação esofágica (esofagite)²².

Esta é uma condição comum que afeta entre 10 e 20% das pessoas no oeste do país²². Pico de prevalência em idades 30-60 anos; um pouco mais comum em mulheres do que em homens^{23,24}. Sua prevalência no primeiro ano de vida é de cerca de 67% entre 4 e 5 meses, caindo de 61% para 21% entre seis e sete meses e para menos de 5% aos 12 meses. São raras as pessoas que não experimentam pelo menos um episódio de pirose no decorrer de suas vidas²².

No Brasil, caso consideremos queixas típicas e atípicas, encontraremos cerca de 20% da população com DRGE. Em função da disseminação do hábito da automedicação e da falta de estabelecimento de diagnóstico correto, é difícil estimar qual a real prevalência da afecção, mas sabe-se que a DRGE é o distúrbio esofágico mais frequente e, provavelmente, um dos mais prevalentes do aparelho digestório²⁵.

Além da pirose, que é o sintoma mais prevalente, também são relatadas e consideradas como típicas as queixas de regurgitação e eructação. As manifestações extraesofágicas, consideradas atípicas, são didaticamente divididas em sintomas e sinais respiratórios, otorrinolaringológicos e odontológicos²⁶.

DRGE pode ser erosiva, quando visível ao exame endoscópico, ou não erosiva, endoscopia negativa. O diagnóstico é clínico. Uso de um IBP por 8 semanas pode servir tanto para o diagnóstico de triagem como para o tratamento inicial. Aqueles que não respondem ao IBP também merecem uma avaliação mais aprofundada para verificar complicações ou outras condições. O exame endoscópico não apresenta sensibilidade elevada. A pHmetria de 24 horas é um método sensível e específico, mas apresenta alguns inconvenientes, entre os quais a incapacidade para reconhecer o refluxo duodenogástrico. Nesse sentido, a combinação da pHmetria com a impedância esofágica pode ser bastante útil²⁵.

A gravidade do dano da mucosa depende da duração do contato com o conteúdo gástrico, das características do conteúdo gástrico (ácido, pepsina e sais biliares danificam a mucosa) e da resistência do epitélio a danos. A duração do contato com o conteúdo gástrico depende do número de episódios de refluxo, da eficácia do peristaltismo esofágico e da neutralização do ácido pela saliva²⁷. Os sintomas laringofaríngeos podem ser causados por refluxo faríngeo intermitente. Isso ocorre principalmente à noite, quando o tônus do esfíncter esofágico superior é reduzido. Estimulação vagal (causada por ácido no esôfago inferior) pode causar tosse crônica e clareamento da garganta²⁴.

A DRGE é um processo multifatorial que resulta de três anormalidades potenciais da motilidade do esfíncter esofágico inferior: incompetência do esfíncter esofágico inferior, esvaziamento gástrico inadequado e retardo no esvaziamento do estômago. A perda do tônus de repouso do esfíncter inferior ou o aumento da frequência de seus relaxamentos favorece o retorno do conteúdo gástrico. Da mesma forma, se o esôfago não tiver peristaltismo suficiente para se livrar do refluxo, haverá maior contato com a mucosa, e esse fator isolado (clareamento insuficiente) pode provocar esofagite. Alterações anatômicas da região, como o simples afastamento dos pilares do hiato diafragmático, associado ou não à hérnia de hiato, com consequente perda do ângulo de Hiss e encurtamento da extensão esofágica, são outros fatores determinantes do refluxo²⁸.

Medicamentos podem contribuir como fator de risco para agravamento ou desencadear os sintomas da DRGE²⁹.

- ✓ Bloqueadores de canais de cálcio (anlodipina, nifedipina, verapamil, isaradipina, etc.)
- ✓ Anticolinérgicos (atropina, hioscina, homatropina)
- ✓ Anti-inflamatórios não esteroides (ibuprofeno, diclofenaco, piroxicam, etc.)
- ✓ Bifosfonatos (alendronato de sódio, risedronato)
- ✓ Antibióticos
- ✓ Suplementos de potássio
- ✓ Nitratos
- ✓ Beta-agonistas (salbutamol, salmeterol, fenoterol)
- ✓ Benzodiazepínicos
- ✓ Morfina

Além da morbidade associada à DRGE, existe significativa limitação da qualidade de vida, a qual representa um desconforto permanente para os pacientes, com repetidas visitas ao médico, absenteísmo ao trabalho, além do custo elevado de exames e medicamentos²³.

■ Princípios gerais do tratamento da doença do refluxo gastroesofágico

Os principais objetivos do tratamento são controlar os sintomas e prevenir as complicações. A base do tratamento é a supressão ácida. Manobra de diagnóstico, como a endoscopia, ajuda a determinar o tratamento adequado. O tratamento com IBP é usado tanto como diagnóstico quanto como tratamento.

Casos leves ou infrequentes de DRGE procuram ajuda após o autotratamento. Tratamentos dirigidos ao paciente incluem neutralizantes, antagonistas de receptores H₂ e mudanças de estilo de vida. Mudanças no estilo de vida são recomendadas para todos os pacientes, embora a qualidade da evidência de eficácia seja fraca.

Mudanças na alimentação e no estilo de vida para pacientes com DRGE^{21,22,29}

- ✓ Um aumento nos sintomas de DRGE ocorre em indivíduos que ganham peso³⁰.
- ✓ Um índice de massa corporal elevado está associado a um risco aumentado de DRGE³⁰.
- ✓ Alta ingestão de gordura na dieta está associada a um maior risco de DRGE e esofagite erosiva³¹.
- ✓ Bebidas gasosas são um fator de risco para azia durante o sono em pacientes com DRGE³².
- ✓ Elevação da cabeceira do leito e evitar o consumo de alimentos à noite se houver sintomas noturnos²⁷.
- ✓ O papel do café como fator de risco para DRGE não está claro; café pode aumentar a azia em alguns pacientes com DRGE³³, mas o mecanismo é desconhecido e pode ser devido à cafeína, em vez de o café por si só. O café não é um fator de risco dominante.

- ✓ O papel do consumo de álcool como fator de risco para DRGE não está claro. O uso excessivo, em longo prazo pode ser associado com a progressão à malignidade no esôfago mas este pode ser independente de um efeito do álcool na DRGE³⁴.
- ✓ O papel do fumo como fator de risco para DRGE não está claro, embora, como o álcool, esteja associado a um risco aumentado de malignidade³⁵.

O tratamento de primeira linha para pacientes com DRGE que buscam atendimento inclui IBP, mais mudanças de estilo de vida²⁷. Para pacientes com menos de 40 anos de idade que têm azia típica e regular e sem sintomas de alarme, o tratamento deve ser iniciado com IBP na menor dose possível por cerca de 8 semanas. Se houver resposta ausente ou inadequada, o tratamento pode prosseguir para IBP em altas doses e indicação de endoscopia.

Pode-se utilizar como alternativas às doses elevadas de IBP, os anti-H2 (ranitidina, nizatidina, famotidina). Estes últimos também podem ser úteis na hora de dormir em pessoas com sintomas noturnos, quando os IBP não são completamente eficazes²¹.

Os pacientes que respondem à terapia com IBP necessitarão frequentemente de tratamento de manutenção em longo prazo. A manutenção da terapia com IBP é recomendada para aqueles que apresentam sintomas quando o IBP é descontinuado, bem como para aqueles com esofagite erosiva e esôfago de Barrett²⁷. A maioria dos pacientes recai fora da terapia IBP²⁵.

Outros tratamentos que podem reduzir os sintomas de DRGE incluem²¹:

- ✓ neutralizantes gástricos (hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio, etc.). Estão associados ao rebote ácido e não são recomendados;
- ✓ procinéticos não são recomendados;
- ✓ uso de acupuntura pode reduzir os sintomas e a azia refratária (evidência de baixa qualidade);
- ✓ a erradicação de *H. pylori* não melhora ou piora a azia ou DRGE (evidência de baixa qualidade).

■ Segurança no uso de IBP em longo prazo

Estudos epidemiológicos associaram a supressão ácida a um risco aumentado de fraturas ósseas ou o uso em curto prazo à pneumonia adquirida na comunidade³⁶⁻³⁸. O uso de IBP também é um fator de risco para a diarreia associada ao *Clostridium difficile*³⁹. O uso prolongado de IBP tem sido associado à hipomagnese-mia³⁸. Não há papel definido para rastreio a possíveis efeitos adversos ou para evitar a supressão de ácido por causa destas associações.

Estudos observacionais sugeriram que os IBP podem aumentar o risco de demência em pacientes idosos⁴⁰. Estudos de coortes observaram também uma associação entre o uso de IBP e a doença renal crônica que não foi confirmada por ensaio clínico⁴¹.

Alguns estudos^{42,43}, mas não todos^{44,45}, encontraram evidências para a diminuição da eficácia do clopidogrel e possíveis resultados adversos quando o clopidogrel foi usado em conjunto com os IBP⁴⁶. Não é recomendado o uso concomitante de clopidogrel e omeprazol⁴⁶.

Tabela 5.1 Descrição dos medicamentos antiulcerosos			
	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol
Apresentações ^{47,48}	Cápsulas de 10 mg, 20 mg e 40 mg	Cápsulas de liberação retardada de 15 mg e 30 mg	Comprimidos revestidos de 20 mg e 40 mg
Esquemas de administração ^{49,50}	<p>Crianças: Doença do refluxo gastroesofágico (esofagite erosiva): 3-5 kg, 2,5 mg/dia; 5-10 kg, 5 mg/dia; > 10 kg, 10 mg/dia (6 semanas)</p> <p>Esofagite erosiva (manutenção e cicatrização): 5-10 kg, 5 mg/dia; 10-20 kg, 10 mg/dia; > 20 kg, 20 mg/dia</p> <p>Adultos: Doença ulcerosa duodenal, doença do refluxo gastroesofágico (esofagite erosiva): 20 mg, 1 x/dia</p> <p>Refluxo gastroesofágico refratária 20 mg, 2 x/dia</p> <p>Refluxo gastroesofágico sintomático: 20 mg/dia, até 4 semanas</p> <p>Úlcera gástrica benigna ativa: 40 mg, 1 x/dia, durante 4 a 8 semanas</p> <p>Hipersecreção gástrica: dosagem deve ser titulada. Inicial, 60 mg/dia, podendo aumentar até 120 mg, 3 x/dia</p>	<p>Crianças: Doença do refluxo gastroesofágico, esofagite erosiva: ≤ 30 kg, 15 mg, 1 x/dia, até 12 semanas; >30 kg, 30 mg, 1 x/dia, até 12 semanas</p> <p>Adultos: Refluxo gastroesofágico: 15 mg, 1 x/dia, até 8 semanas</p> <p>Esofagite erosiva, úlcera gástrica benigna: 30 mg, 1 x/dia, durante 8 a 16 semanas</p> <p>Esofagite erosiva (manutenção): 15 mg/dia, até 12 meses</p> <p>Azia: 15 mg/dia, até 14 dias</p>	<p>Crianças: segurança e eficácia não estabelecida em crianças</p> <p>Esofagite erosiva: 15-40 kg, 20 mg/dia; > 40 kg, 40 mg/dia (8 semanas)</p> <p>Refluxo gastroesofágico: 5-11 anos, 20 mg/dia (0,6 a 0,9 mg/kg); aumentar para 40 mg/dia (1,2 mg/kg ou maior), se os sintomas não melhorarem</p> <p>Adultos: Doença duodenal ulcerosa: 40-80 mg/dia, durante 4-8 semanas</p> <p>Doença do refluxo gastroesofágico-esofagite erosiva: 40 mg/dia, durante 8 semanas; infusão (intravenosa) 40 mg/dia, durante 7-10 dias</p>

Continua > >

> > Continuação

Tabela 5.1 Descrição dos medicamentos antiulcerosos			
	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol
Precauções ^{49,50}	Evitar o uso por mais de 8 semanas em idosos devido ao risco de infecção por <i>Clostridium difficile</i> , perda óssea e fraturas. Gastrite atrófica após longo tempo de uso. Aumento do risco de fratura óssea relacionada a osteoporose de quadril, pulso ou coluna vertebral em tratamentos prolongados com altas doses. Interromper a terapia pelo menos 14 dias antes do teste do tumor neuroendócrino devido ao aumento do risco de resultados falso-positivos de cromogranina A no soro.	Evitar o uso por mais de 8 semanas em idosos devido ao risco de infecção por <i>Clostridium difficile</i> , perda óssea e fraturas. Agravamento do lúpus após uso contínuo. Cautela em pacientes com fenilcetonúria, uma vez que os comprimidos de desintegração oral contêm fenilalanina. Aumento do risco de fratura óssea relacionada a osteoporose de quadril, pulso ou coluna vertebral em tratamentos prolongados com altas doses.	Evitar o uso por mais de 8 semanas em idosos devido ao risco de infecção por <i>Clostridium difficile</i> , perda óssea e fraturas. Agravamento do lúpus após uso contínuo. Cautela em pacientes com deficiência de zinco, considerar sua suplementação. Aumento do risco de fratura óssea relacionada a osteoporose de quadril, pulso ou coluna vertebral em tratamentos prolongados com altas doses.
Contraindicação ^{49,50}	Reações de hipersensibilidade a qualquer componente deste produto ou a qualquer benzimidazol substituído, nefrite intersticial aguda.	Hipersensibilidade ao lansoprazol ou a qualquer componente do produto. Nefrite intersticial aguda.	Reações de hipersensibilidade a qualquer componente deste produto ou a qualquer benzimidazol substituído, incluindo choque anafilático, angioedema, broncoespasmo, nefrite intersticial aguda e urticária.
Categoria de risco na gravidez (FDA) ^{49,50}	O risco fetal não pode ser excluído	Risco B	Risco B

Continua > >

> > Continuação

Tabela 5.1 Descrição dos medicamentos antiulcerosos			
	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol
Efeitos adversos ^{49,50}	Comuns: erupção cutânea, dor abdominal, constipação, diarreia, flatulência, náuseas, regurgitação, astenia, tontura, dor de cabeça, febre. Graves: síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, lúpus eritematoso cutâneo, hipomagnesemia, gastrite atrófica, diarreia por <i>Clostridium difficile</i> , anemia hemolítica, necrose hepática, encefalopatia hepática, insuficiência hepática, fratura de osso e de quadril, rabdomiólise.	Comuns: dor abdominal, constipação, diarreia e náuseas. Graves: hipomagnesemia, nefrite intersticial aguda, síndrome de Stevens-Johnson, diarreia por <i>Clostridium difficile</i> , eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica, fratura de osso, rabdomiólise, lúpus eritematoso cutâneo.	Comuns: dor abdominal, diarreia, flatulência, dor de cabeça. Graves: gastrite atrófica, trombocitopenia, diarreia por <i>Clostridium difficile</i> , síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, fratura de osso e de quadril, rabdomiólise, lúpus eritematoso cutâneo.
Interação medicamentosa ^{49,50}	Contraindicada: rilpivirina. Grave: nelfinavir, clopidogrel, saquinavir, mofetil micofenolato, metotrexato, tacrolimus, cilostazol.	Contraindicada: rilpivirina. Grave: mofetil micofenolato, cilostazol, cetocozanol, citalopram, atazanavir, nelfinavir.	Contraindicada: rilpivirina. Grave: mofetil micofenolato, metotrexato, citalopram, atazanavir, nelfinavir, cilostazol, cetocozanol.

Continua > >

> > Continuação

Tabela 5.1 Descrição dos medicamentos antiulcerosos				
	Esomeprazol	Rabeprazol	Famotidina	
Apresentações ^{47,48}	Comprimidos revestidos de liberação retardada de 20 mg e 40 mg.	Comprimidos revestidos de 10 mg e 20 mg.	Comprimidos de 20 mg e 40 mg	
Esquemas de administração ^{49,50}	<p>Crianças: Esofagite erosiva: 3-5 kg: 2,5 mg/dia; 5-7,5 kg: 5 mg/dia; 7,5-12 kg, 10 mg/dia (até 6 semanas).</p> <p>Adultos: Doença do refluxo gastroesofágico (esofagite erosiva): 20-40 mg/dia, até 8 semanas.</p> <p>Prevenção de úlcera gástrica (associada ao uso de anti-inflamatórios não esteroidais: 20-40 mg/dia até 6 meses.</p> <p>Síndrome de Zollinger-Ellison: 40 mg, 2 x/dia.</p>	<p>Crianças: Doença do refluxo gastroesofágico: <15 kg (1-11 anos), até 5 mg/dia durante 12 semanas; >15 kg (1-11 anos), 10-20 mg/dia durante 12 semanas; ≥ 12 anos, 20 mg/dia até 8 semanas.</p> <p>Adultos: Doença duodenal ulcerosa, doença do refluxo gastroesofágico (erosiva ou ulcerativa): 20 mg/dia até 4 semanas.</p> <p>Doença do refluxo gastroesofágico, erosiva ou ulcerativa, manutenção: 20 mg/dia.</p> <p>Hipersecreção gástrica: inicial, até 60 mg/dia, podendo aumentar até 100 mg/dia ou 60 mg, 2 x/dia.</p>	<p>Crianças: (acima de 1 ano) Doença duodenal ulcerosa: 0,5 mg/kg/dia, via oral, máximo de 40 mg/dia.</p> <p>Doença do refluxo gastroesofágico (esofagite): 1 mg/kg/dia, até no máximo 80 mg/dia.</p> <p>Adultos: Doença duodenal ulcerosa: 40 mg/dia.</p> <p>Doença do refluxo gastroesofágico (esofagite): 20-40 mg, 2 x/dia, até 12 semanas.</p>	
Precauções ^{49,50}	Evitar o uso por mais de 8 semanas em idosos devido ao risco de infecção por <i>Clostridium difficile</i> , perda óssea e fraturas. Agravamento do lúpus após uso contínuo. Aumento do risco de fratura óssea relacionada a osteoporose de quadril, pulso ou coluna vertebral em tratamentos prolongados com altas doses. Interromper a terapia antes do teste do tumor neuroendócrino devido ao aumento do risco de resultados falso-positivos.	Evitar o uso por mais de 8 semanas em idosos devido ao risco de infecção por <i>Clostridium difficile</i> , perda óssea e fraturas. Agravamento do lúpus após uso contínuo. Aumento do risco de fratura óssea relacionada a osteoporose de quadril, pulso ou coluna vertebral em tratamentos prolongados com altas doses.	Evitar uso em idosos com demência ou prejuízo cognitivo devido aos efeitos adversos no sistema nervoso central. Cautela em pacientes com insuficiência renal moderada a grave devido ao risco de intervalo QT prolongado e efeitos adversos no sistema nervoso central; é necessário ajuste de dose. Cautela em recém-nascidos de baixo peso (401-1.500 g) devido ao maior risco de enterocolite necrosante.	

Continua > >

> > Continuação

Tabela 5.1 Descrição dos medicamentos antiulcerosos				
	Esomeprazol	Rabeprazol	Famotidina	
Contraindicação ^{49,50}	Reações de hipersensibilidade a qualquer componente deste produto ou a qualquer benzimidazol substituído; anafilaxia e nefrite intersticial aguda.	Reações de hipersensibilidade a qualquer componente deste produto ou a qualquer benzimidazol substituído; anafilaxia, angioedema, broncoespasmo, nefrite intersticial aguda e urticária.	História de hipersensibilidade a outros antagonistas receptores de H2 ou algum componente do produto.	
Categoria de risco na gravidez (FDA) ^{49,50}	Risco C.	O risco fetal não pode ser excluído.	Risco B	
Efeitos adversos ^{49,50}	Comuns: dor abdominal, constipação, diarreia, flatulência, dor de cabeça, xerostomia, sonolência. Graves: nefrite intersticial aguda, síndrome de Stevens-Johnson, diarreia por <i>Clostridium difficile</i> , eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica, fratura de osso, rabdomiólise, lúpus eritematoso cutâneo, angioedema.	Comuns: dor abdominal, faringite, flatulência, infecção, constipação, vômito, náuseas. Graves: nefrite intersticial aguda, síndrome de Stevens-Johnson, diarreia por <i>Clostridium difficile</i> , eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica, fratura de osso, rabdomiólise, lúpus eritematoso cutâneo.	Comuns: dor de cabeça, tontura, constipação, diarreia. Graves: síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, rabdomiólise, convulsão, pneumonia intersticial, enterocolite necrosante no feto ou recém-nascido.	
Interação medicamentosas ^{49,50}	Contraindicada: rilpivirina. Graves: posaconazol, tiopental, clodigrel, tacrolimus, metotrexato, nelfinavir, cistozol, cetoconazol.	Contraindicada: rilpivirina. Graves: digoxina, clodigrel, nelfinavir, atazanavir, cistozol, metotrexato, cetoconazol, mofetil micofenolato.	Contraindicada: mesoridazina, amisuprida, saquinavir, cisaprida, tiordazina. Graves: rilpivirina, hidroxiclozoquina, fluoxetina, amiodarona, clozapina, bupropiona.	

Continua > >

> > Continuação

Tabela 5.1 Descrição dos medicamentos antiulcerosos				
	Nizatidina	Bismuto Coloidal	Sucralfato	
Apresentações ^{47,48}	Cápsulas de 150 mg e 300 mg.	Comprimido revestido de 120 mg. Suspensão oral de 262 mg/15 mL.	Comprimido mastigável de 1 g Solução oral 200 mg/mL.	
Esquemas de administração ^{49,50}	<p>Crianças: segurança e eficácia não estabelecidas para menores de 12 anos.</p> <p>Adultos:</p> <p>Doença duodenal ulcerosa, úlcera gástrica: 300 mg, 1 x/dia ao deitar ou 150 mg, 2 x/dia.</p> <p>Doença do refluxo gastroesofágico (erosões, ulcerações e azia associada): 150 mg, 2 x/dia, até 12 semanas</p> <p>Azia: até 150 mg/dia.</p>	<p>Crianças: acima de 12 anos</p> <p>Azia, indigestão, náuseas: máximo de 8 doses em 24 horas (4.192 mg/dia).</p> <p>Adultos:</p> <p>Azia, indigestão, náuseas: máximo de 8 doses em 24 horas (4.192 mg/dia)</p> <p>Infecção do trato gastrointestinal por <i>H. pylori</i>: 525 mg, 4 x/dia, em combinação com outros medicamentos.</p> <p>Diarreia: 8 doses em 24 horas (4.192 mg/dia), não usar mais do que 2 dias.</p>	<p>Crianças: segurança e eficácia não estabelecidas para menores de 12 anos.</p> <p>Adultos:</p> <p>Doença ulcerosa duodenal (ativa): 1 g, 4 x/dia ou 2 g, 2 x/dia, durante 4 a 8 semanas.</p> <p>Doença ulcerosa duodenal (manutenção): 1 g, 2 x/dia.</p> <p>Úlcera gástrica (manutenção): 1 g, 2 x/dia.</p> <p>Úlcera de estresse (profilaxia): 1 g, 6/6 horas.</p>	
Precauções ^{49,50}	<p>Evitar uso em idosos com demência ou prejuízo cognitivo, devido aos efeitos no sistema nervoso central.</p> <p>Ajustar a dose em pacientes com insuficiência renal grave.</p> <p>Diminuição da acidez gástrica pode aumentar a possibilidade de hiperinfecção da estreptocidíase, especialmente em pacientes imunocomprometidos.</p>	<p>Pode causar um escurecimento temporário e inofensivo da língua e/ou fezes pretas.</p> <p>Cautela em pacientes com colite ou outras anormalidades da mucosa gastrointestinal que podem aumentar a absorção de bismuto.</p> <p>Neurotoxicidade com doses excessivas de subsalicilato de bismuto.</p> <p>Cautela em pacientes com gota, diabetes, insuficiência renal, úlceras hemorrágicas, hemofilia e outras condições hemorrágicas.</p>	<p>Cautela em pacientes com insuficiência renal crônica e diálise devido ao maior risco de acúmulo de alumínio e toxicidade. Acompanhamento necessário em pacientes diabéticos, devido a relatos de hiperglicemia, podendo ser necessário ajuste de dose. Deve-se evitar o uso em condições que possam dificultar a deglutição, intubação, traqueostomia, disfagia, diminuição da coordenação orofaríngea ou motilidade.</p>	

Continua > >

> > Continuação

Tabela 5.1 Descrição dos medicamentos antiulcerosos				
	Nizatidina	Bismuto Coloidal	Sucralfato	
Contraindicação ^{49,50}	Hipersensibilidade a nizatidina ou outro antagonista H2.	Crianças e adolescentes em fase de recuperação de vírus influenza ou <i>Varicella</i> .	Hipersensibilidade ao sucralfato ou qualquer de seus excipientes.	
Categoria de risco na gravidez (FDA) ^{49,50}	Risco B.	Risco B2.	Risco B.	
Efeitos adversos ^{49,50}	Comum: diarreia, vômito, dor de cabeça, irritabilidade, tosse, congestão nasal. Graves: trombocitopenia, hepatite, pneumonia adquirida na comunidade.	Comuns: obscurecimento transitório e inofensivo da língua e/ou fezes negras, náuseas, diarreia, dor abdominal. Grave: neurotoxicidade.	Comum: constipação. Graves: hiperglicemia em pacientes diabéticos, toxicidade de alumínio em pacientes com insuficiência renal crônica ou diálise.	
Interação medicamentosa ^{49,50}	Graves: cetoconazol, pazopanibe, vismodegib, atazanavir, rilpivirina.	Grave:s anti-inflamatórios não esteroidais e salicilatos.	Graves: digoxina, cetoconazol.	

Cuidado farmacêutico aos pacientes com DRGE e úlcera péptica

Indivíduos portadores de distúrbios do trato gastrointestinal, com ênfase para úlcera péptica e DRGE, são pessoas acometidas por uma desfavorável qualidade de vida relacionada à saúde. Os sintomas provindos destas doenças podem proporcionar grandes prejuízos⁵¹.

Ademais, o tratamento preconizado (IBP) parece apresentar uma refratariedade significativa e os sintomas persistem em até 20-30% dos casos⁵². Portanto, para tais enfermidades faz-se necessário um monitoramento abrangente, avaliando a efetividade e segurança, bem como as adequações pertinentes à terapêutica.

Nos casos de DRGE, exames como a manometria esofágica (análise dos esfíncteres e das contrações esofágicas) e a impedâncio-pHmetria (detecta o refluxo gastroesofágico ácido e não ácido e os sintomas correlacionados), são medidas que amparam o diagnóstico, mas também podem ser benéficas no gerenciamento da efetividade do tratamento²¹.

Contudo, inicialmente, é ideal avaliar o caso clínico de maneira distinta, classificar o grau da doença e, assim, realizar um monitoramento de acordo com as necessidades do paciente. A Figura 5.1 expõe um método de classificação da gravidade da DRGE⁵³.

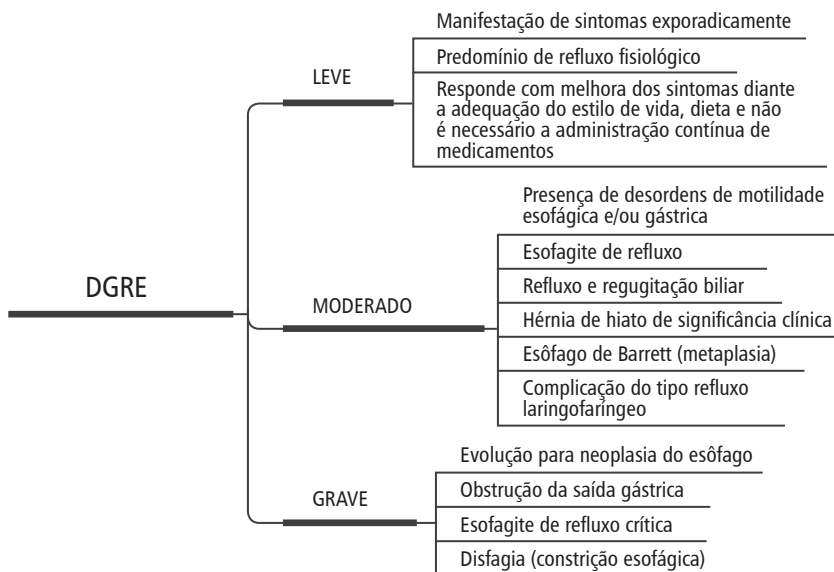


FIGURA 5.1. Classificação da gravidade da DRGE⁵³.

Os exames laboratoriais mais elaborados, bem como a farmacoterapia de uso contínuo não são indicados para pacientes com a doença em estágio leve. Portanto, enfatiza-se a importância de avaliar e classificar os sintomas de alerta em cada encontro com o paciente⁵³.

Evidências científicas expõem que os sintomas persistentes de refluxo, mesmo com o uso da terapêutica indicada, podem culminar em prejuízos para saúde física e mental, interferindo na qualidade de vida do paciente. A Figura 5.2 mostra algumas condutas que podem melhorar a resolutividade do tratamento²¹.

O monitoramento de refluxo pode ser realizado por técnicas que melhor atendem às necessidades do paciente ou perante a tecnologia em saúde acessível (impedancio-pHmetria, entre outras)²¹. Se todas as condutas falharem, os testes negativos e os sintomas persistirem mesmo com o seguimento do tratamento, decisões mais específicas devem ser tomadas e há a possibilidade de excluir a DRGE como a causa dos sintomas²¹.

Com relação aos pacientes com úlcera péptica e a presença de infecção por *H. pylori*, o monitoramento pode ser fundamentado na eliminação eficaz deste agente patógeno. Preconiza-se que o tratamento de primeira escolha (geralmente: IBP/ claritromicina/amoxicilina ou metronidazol) ocasione a erradicação em uma taxa de 80% ou mais⁵⁴.

Todavia, a resistência antimicrobiana pode ser uma problemática presente nesta situação. Torna-se imprescindível o reconhecimento de estirpes resistentes prevalentes em cada região. Desse modo, baseia-se o acompanhamento da farmacoterapia com sua disponibilidade e as condições existentes. Em um contexto em que se encontra 15% ou mais de prevalência de resistência à claritromicina, opções de otimização da terapêutica devem estar disponíveis^{55,56}.

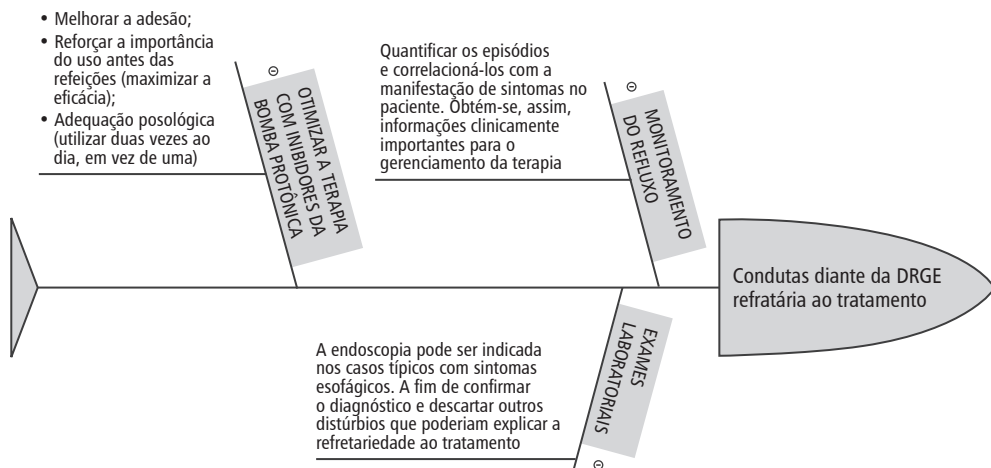


FIGURA 5.2. Condutas diante da DRGE refratária ao tratamento²¹.

Aumento da efetividade do tratamento pode ser evidenciado com a adição de probióticos (*Saccharomyces boulardii* e *Lactobacillus*), ampliando em até 9% a erradicação de *H. pylori*. Além disso, episódios de diarreia, potencial reação adversa causada pelo tratamento, são amenizados com o uso de probióticos, com uma taxa de 14% de redução^{57,58}.

O Formulário 1 (Quadro 5.1) estrutura uma abordagem em que o farmacêutico pode revisar os principais fatores de diagnóstico e realizar um estudo de caso do paciente com úlcera péptica, relatando as queixas nos encontros.

Quadro 5.1 Formulário 1 – Revisão dos sintomas apresentados e evolução do paciente com úlcera péptica ⁵⁹			
Sintomas	Observação 1º encontro	Observação 2º encontro	Observação 3º encontro
Dor abdominal <ul style="list-style-type: none"> Geralmente concentrada na área superior do abdome O ato de comer e o período noturno podem ser características relacionadas com a dor 	Leve () Moderada () Grave ()	Leve () Moderada () Grave ()	Leve () Moderada () Grave ()
Desconforto epigástrico	Incômodo ao apalpar o abdome? Sim () Não ()	Incômodo ao apalpar o abdome? Sim () Não ()	Incômodo ao apalpar o abdome? Sim () Não ()
Náuseas/Vômitos <ul style="list-style-type: none"> A alimentação ameniza a náusea O vômito acontece posteriormente a alimentação 	Quantas vezes ao dia? 1-2 () > 3 ()	Quantas vezes ao dia? 1-2 () > 3 ()	Quantas vezes ao dia? 1-2 () > 3 ()
Perda de peso	Cálculo do IMC (__ kg/ __ m ²) = ____	Cálculo do IMC (__ kg/ __ m ²) = ____	Cálculo do IMC (__ kg/ __ m ²) = ____
Episódios de diarreia	Presença de sangue nas fezes? Sim () Não ()	Presença de sangue nas fezes? Sim () Não ()	Presença de sangue nas fezes? Sim () Não ()
Sintomas de anemia	Manifestação de fadiga / unhas com aspecto alterado? Sim () Não ()	Manifestação de fadiga / unhas com aspecto alterado? Sim () Não ()	Manifestação de fadiga / unhas com aspecto alterado? Sim () Não ()

Legenda: IMC = Índice de Massa Corporal, Cálculo do IMC: peso do paciente (em quilogramas) dividido pela altura (em metros) ao quadrado (kg/m²).

Além disso, existem instrumentos que podem auxiliar na avaliação de sintomas gastrointestinais, assim como fornecer subsídio para o monitoramento da DRGE e doença péptica. O *Gastrointestinal Symptom Rating Scale* (GSRS) é um questionário validado, autoadministrado, dividido em cinco domínios (totalizando 15 questões) e reporta-se a última semana vivenciada pelo paciente, proporcionando uma análise ampla sobre o sistema gastrointestinal (refluxo, indigestão, dor abdominal, constipação e diarreia) e o gerenciamento adequado para as enfermidades. O Quadro 5.2 apresenta a versão brasileira traduzida e validada^{60,61}.

<p align="center">Quadro 5.2 <i>Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) versão em português⁶¹</i></p>	
<p>Nome: _____ Data: _____</p> <p>Por favor, para cada questão dê uma nota de 1 a 7, conforme a escala abaixo:</p> <p>Escala de resposta (intensidade/frequência):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nenhum desconforto – nenhuma vez 2. Desconforto mínimo – raras vezes 3. Desconforto leve – pouquíssimas vezes 4. Desconforto moderado – poucas vezes 5. Desconforto moderadamente severo – algumas vezes 6. Desconforto forte – muitas vezes 7. Desconforto muito forte – muitíssimas vezes 	
1. Você teve dores abdominais durante a semana passada? (Dor se refere a todos os tipos de dores no estômago ou de intestino/barriga.)	Resposta: _____ Observação: _____
2. Você sentiu azia durante a semana passada? (Por azia queremos dizer uma dor em queimação ou desconforto em seu peito.)	Resposta: _____ Observação: _____
3. Você sentiu refluxo ácido durante a semana passada? (Por refluxo ácido queremos dizer: regurgitação ou fluxo de fluido azedo ou amargo na boca.)	Resposta: _____ Observação: _____
4. Você sentiu dor de fome no estômago durante a semana passada? (Esta sensação de estômago vazio está associada com a necessidade de comer entre as refeições.)	Resposta: _____ Observação: _____
5. Você sentiu náuseas durante a semana passada? (Por náuseas queremos dizer uma sensação de mal-estar iminente – parece que vai vomitar.)	Resposta: _____ Observação: _____
6. Seu estômago ou barriga roncou durante a semana passada? (Ronco refere-se a barulhos ou ruídos no estômago.)	Resposta: _____ Observação: _____
7. Você sentiu o seu estômago cheio de ar durante a semana passada? (Sentir o estômago cheio de ar se refere ao inchaço no estômago ou na barriga.)	Resposta: _____ Observação: _____
8. Você arrotou durante a semana passada? (Arrotar refere-se a trazer ar ou gás através da boca.)	Resposta: _____ Observação: _____
9. Você eliminou gases ou teve flatulência durante a semana passada? (Eliminar gases ou flatulência refere-se à liberação de ar ou gás a partir do intestino.)	Resposta: _____ Observação: _____

Continua >>

>> Continuação

<p align="center">Quadro 5.2 <i>Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) versão em português⁶¹</i></p>	
10. Você teve constipação/prisão de ventre durante a semana passada? (Constipação refere-se a uma capacidade reduzida de defecar.)	Resposta: _____ Observação: _____
11. Você teve diarreia durante a semana passada? (Diarreia refere-se a fezes moles ou líquidas frequentes.)	Resposta: _____ Observação: _____
12. Você teve/apresentou fezes moles durante a semana passada? (Se as fezes foram alternadamente duras e moles, essa questão refere-se apenas ao quanto você se sentiu incomodado pelas fezes moles.)	Resposta: _____ Observação: _____
13. Você teve/apresentou fezes duras durante a semana passada? (Se as fezes foram alternadamente duras e moles, essa questão refere-se apenas ao quanto você se sentiu incomodado pelas fezes duras.)	Resposta: _____ Observação: _____
14. Você sentiu uma necessidade urgente de evacuar durante a semana passada? (Por necessidade urgente entenda-se necessidade de correr ao banheiro para defecar.)	Resposta: _____ Observação: _____
15. Ao ir ao banheiro durante a semana passada, você teve a sensação de não esvaziar completamente o intestino? (A sensação de que depois de terminar uma defecação ainda há mais fezes que precisam ser eliminadas.)	Resposta: _____ Observação: _____
<p>Total: _____</p> <p>Média dos 15 itens: _____ (varia de 1 a 7: 1 = sem sintomas e 7 = pior grau possível dos sintomas)</p>	

Estabelece-se, assim, um método eficaz e sensível para o monitoramento das doenças, afetando positivamente o gerenciamento da farmacoterapia e melhorando a qualidade de vida dos pacientes⁵¹.

■ Referências

1. Lam SK. Peptic ulcer: from epidemiology to cause. Journal of gastroenterology and hepatology. 1989;4(Suppl. 2):1-6.
2. Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. Lancet (London). 2009;374(9699):1449-61.
3. Xia B, Xia HH, Ma CW, Wong KW, Fung FM, Hui CK, et al. Trends in the prevalence of peptic ulcer disease and Helicobacter pylori infection in family physician-referred uninvestigated dyspeptic patients in Hong Kong. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2005;22(3):243-9.
4. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori Infection. New England Journal of Medicine. 2002;347(15):1175-86.
5. Wang YR, Richter JE, Dempsey DT. Trends and outcomes of hospitalizations for peptic ulcer disease in the United States, 1993 to 2006. Annals of surgery. 2010;251(1):51-8.

6. Kocer B, Surmeli S, Solak C, Unal B, Bozkurt B, Yildirim O, et al. Factors affecting mortality and morbidity in patients with peptic ulcer perforation. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2007;22(4):565-70.
7. Banerjee S, Cash BD, Dominitz JA, Baron TH, Anderson MA, Ben-Menachem T, et al. The role of endoscopy in the management of patients with peptic ulcer disease. *Gastrointestinal endoscopy*. 2010;71(4):663-8.
8. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2002;359(9300):14-22.
9. Hung LC, Ching JY, Sung JJ, To KF, Hui AJ, Wong VW, et al. Long-term outcome of *Helicobacter pylori*-negative idiopathic bleeding ulcers: a prospective cohort study. *Gastroenterology*. 2005;128(7):1845-50.
10. Ramakrishnan K, Salinas RC. Peptic ulcer disease. *American family physician*. 2007;76(7):1005-12.
11. Meyer MM. Peptic ulcer disease. *BMJ Best practice*. 2017.
12. Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology*. 2005;129(5):1756-80.
13. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. WITHDRAWN: Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(5):Cd002094.
14. Hooper L, Brown TJ, Elliott R, Payne K, Roberts C, Symmons D. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *BMJ (Clinical research ed)*. 2004;329(7472):948.
15. Salas M, Ward A, Caro J. Are proton pump inhibitors the first choice for acute treatment of gastric ulcers? A meta analysis of randomized clinical trials. *BMC gastroenterology*. 2002;2:17.
16. Vakil N, Fennerty MB. Direct comparative trials of the efficacy of proton pump inhibitors in the management of gastro-oesophageal reflux disease and peptic ulcer disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2003;18(6):559-68.
17. Szabo S. "Gastric cytoprotection" is still relevant. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2014;29 Suppl 4:124-32.
18. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61(5):646-64.
19. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(8):1808-25.
20. Coelho LG, Maguinik I, Zaterka S, Parente JM, do Carmo Friche Passos M, Moraes-Filho JP. 3rd Brazilian Consensus on *Helicobacter pylori*. *Arquivos de gastroenterologia*. 2013;50(2).
21. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(3):308-28; quiz 29.
22. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, Hiltz SW, Black E, Modlin IM, et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1383-91, 91.e1-5.
23. Tack J, Becher A, Mulligan C, Johnson DA. Systematic review: the burden of disruptive gastro-oesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;35(11):1257-66.
24. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2005;54(5):710-7.
25. Moraes-Filho JP, Navarro-Rodriguez T, Barbuti R, Eisig J, Chinzon D, Bernardo W. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease: an evidence-based consensus. *Arquivos de gastroenterologia*. 2010;47(1):99-115.
26. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(8):1900-20; quiz 43.
27. Zuckerman MJ, Othman MO. Gastro-oesophageal reflux disease. *BMJ Best practice*. 2017.
28. Ratier JC, Pizzichini E, Pizzichini M. Gastroesophageal reflux disease and airway hyperresponsiveness: concomitance beyond the realm of chance? *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2011;37(5):680-8.
29. GERD. World Gastroenterology Organisation. Global perspective on gastroesophageal reflux disease. Disponível em: <<http://www.worldgastroenterology.org>>. Acessado em: 19 Apr. 2017. 2015.

30. El-Serag H. The association between obesity and GERD: a review of the epidemiological evidence. *Digestive diseases and sciences*. 2008;53(9):2307-12.
31. El-Serag HB, Satia JA, Rabeneck L. Dietary intake and the risk of gastro-oesophageal reflux disease: a cross sectional study in volunteers. *Gut*. 2005;54(1):11-7.
32. Fass R, Quan SF, O'Connor GT, Ervin A, Iber C. Predictors of heartburn during sleep in a large prospective cohort study. *Chest*. 2005;127(5):1658-66.
33. DiBaise JK. A Randomized, Double-Blind Comparison of Two Different Coffee-Roasting Processes on Development of Heartburn and Dyspepsia in Coffee-Sensitive Individuals. *Digestive diseases and sciences*. 2003;48(4):652-6.
34. Akiyama T, Inamori M, Iida H, Mawatari H, Endo H, Hosono K, et al. Alcohol consumption is associated with an increased risk of erosive esophagitis and Barrett's epithelium in Japanese men. *BMC gastroenterology*. 2008;8:58.
35. Eslick GD, Talley NJ. Gastroesophageal reflux disease (GERD): risk factors, and impact on quality of life-a population-based study. *Journal of clinical gastroenterology*. 2009;43(2):111-7.
36. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *Jama*. 2006;296(24):2947-53.
37. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *Jama*. 2004;292(16):1955-60.
38. Chen J, Yuan YC, Leontiadis GI, Howden CW. Recent safety concerns with proton pump inhibitors. *Journal of clinical gastroenterology*. 2012;46(2):93-114.
39. US Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: Clostridium difficile-associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs) Disponível em: <[http://www.fda.gov/libaccess.lib.mcmaster.ca](http://www.fda.gov/libaccess/lib.mcmaster.ca)>. Acessado em: 19 Apr. 2017). Feb. 2012.
40. Gomm W, von Holt K, Thome F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA neurology*. 2016;73(4):410-6.
41. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA internal medicine*. 2016;176(2):238-46.
42. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmítzko PE, Austin PC, Tu JV, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ. Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2009;180(7):713-8.
43. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *Jama*. 2009;301(9):937-44.
44. 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 (London)*. 2009;374(9694):989-97.
45. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanos A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2010;363(20):1909-17.
46. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *The American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(12):2533-49.
47. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename)*. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
48. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Bulário eletrônico*. Brasília: ANVISA. 2017.
49. KLASCO RK. editor. DRUGDEX System [internet database]. Greenwood Village (Colorado): Thomson Micromedex; [1974-2017]. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian?partner=true>>. Acessado em: 14 abr. 2017.
50. Dynamed. (internet database). Disponível em: <<http://web.b.ebscohost.com/dynamed/search/basic?sid=1b718e81-5e09-4f90-84e7-88916b9b6e5a%40sessionmgr104&vid=0&hid=107>>.. Acessado em: 21 abr. 2017.

51. Wang F, Li P, Ji G-Z, Miao L, Fan Z, You S, et al. An analysis of 342 patients with refractory gastro-esophageal reflux disease symptoms using questionnaires, high-resolution manometry, and impedance-pH monitoring. *Medicine*. 2017;96(5):e5906.
52. Fass R. Proton-pump inhibitor therapy in patients with gastroesophageal reflux disease: putative mechanisms of failure. *Drugs*. 2007;67:1521-30.
53. Altman KW, Prufer N, Vaezi MF. A review of clinical practice guidelines for reflux disease: Toward creating a clinical protocol for the otolaryngologist. *The Laryngoscope*. 2011;121(4):717-23.
54. Ford A, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2003(4).
55. Fashner J, Gitu AC. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease and *H pylori* Infection. *American family physician*. 2015;91(4):236-42.
56. Talley NJ, Vakil N. Guidelines for the management of dyspepsia. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(10):2324-37.
57. Zou J, Dong J, Yu X. Meta-Analysis: Lactobacillus Containing Quadruple Therapy Versus Standard Triple First-Line Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication. *Helicobacter*. 2009;14(5):449-59.
58. Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;32(9):1069-79.
59. Meyer MM, Falk G, Gluud LL. Úlcera péptica [Internet]. London: BMJ Publishing Group Ltd; 2015 [cited 2017 Mai 24] Disponível em: <<http://brasil.bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/80/diagnosis/history-and-examination.html>>.
60. Svedlund J, Sjödin I, Dotevall G. GSRS — a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. *Digestive diseases and sciences*. 1988;33(2):129-34.
61. Souza GS, Sardá FAH, Giuntini EB, Gumbrevicius I, Morais MB, Menezes EW. Translation and validation of the brazilian portuguese version of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) questionnaire. *Arquivos de gastroenterologia*. 2016;53:146-51.



Cuidado Farmacêutico aos Pacientes com HIV/Aids

Maria Inês de Toledo

Andressa Wanneska Martins da Silva

Dayde Lane Mendonça da Silva

Emília Vitória da Silva

Fernando Araújo Rodrigues de Oliveira

Heliane Vieira da Nóbrega

Igór Araújo Cruz

Karolina Hamú Fagundes

Micheline Marie Milward de Azevedo Meiners

Ringo Star Fernandes Guimarães

Pamela Alejandra Saavedra

Fisiopatologia e contexto de HIV/aids no Brasil

A síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) é identificada pela intensa imunodepressão do hospedeiro, causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), manifestando-se por uma grande diversidade de sintomas e sinais clínicos¹. A infecção pelo vírus HIV possui quatro fases clínicas distintas: 1. infecção aguda; 2. latência clínica, ou fase assintomática; 3. fase sintomática precoce, ou inicial, e 4. aids. As fases levam em consideração dois critérios – os sintomas clínicos apresentados e a contagem de linfócitos T-CD4+ (LT-CD4+) no plasma sanguíneo da pessoa infectada (Figura 6.1)^{2,3}.

A primeira fase da infecção aguda se inicia quando o vírus atravessa a mucosa e desencadeia seu processo de replicação no hospedeiro. Nesta fase, a replicação viral é intensa e recebe auxílio do sistema imunológico inato, que envia grande quantidade de LT-CD4+ para o local da infecção, na tentativa de seu controle^{2,3,5}. Quando o vírus atinge uma quantidade suficiente de LT-CD4+ infectados, ele começa a migrar para outros locais como os linfonodos e tecidos linfóides. Além desses locais, o vírus também fica armazenado nos LT-CD4+ de memória, formando um reservatório viral latente^{2,3,5,6}. Entre duas a quatro semanas após o primeiro contato com o HIV ocorre um pico de viremia, devido à replicação ativa e intensa combinada com a livre circulação do vírus na corrente sanguínea. Esse pico promove uma diminuição acentuada de LT-CD4+ e aparecem sintomas parecidos com uma gripe ou um resfriado, o que muitas vezes dificulta o diagnóstico no início da doença^{2,4}.

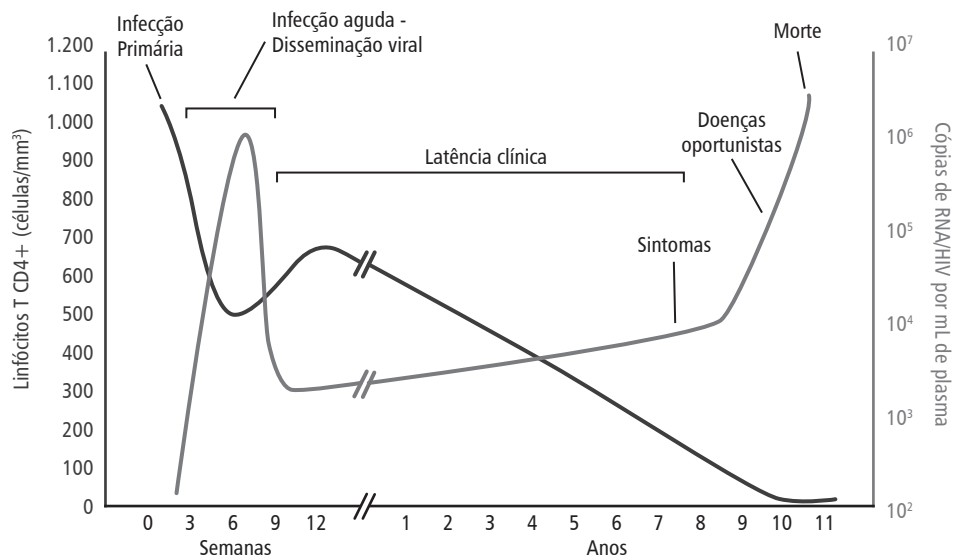


FIGURA 6.1. Curso da infecção por HIV: Quantidade de LT-CD4+ e número de cópias virais em relação ao tempo e aparecimento dos sintomas. Fonte: Traduzida de The Naked Scientists, 2007⁴.

A latência clínica, ou fase assintomática, pode durar anos, dependendo da agressividade do tipo do HIV e do sistema imunológico da pessoa. Durante essa fase, também ocorre replicação viral ativa, porém menos intensa, e depleção do sistema imunológico. Como o nome sugere, não existem sintomas clínicos, porém pode ocorrer linfadenopatia generalizada persistente em alguns casos^{2,4,6}.

A fase sintomática precoce, ou inicial, começa quando a contagem de LT-CD4⁺ reduz e a carga viral aumenta. Aparecem sintomas inespecíficos como febres recorrentes, sudorese noturna, fadiga e perda de peso associados, em alguns casos, a infecções oportunistas, principalmente dermatológicas^{2,3,6}.

A última fase é denominada sintomática tardia ou aids propriamente dita. Ela ocorre quando a contagem de LT-CD4⁺ está abaixo de 200/mm³ de sangue. Nessa fase, existe a piora dos sintomas mencionados anteriormente e o aumento de acometimento de infecções oportunistas, coinfeções e neoplasias, sendo as mais comuns: candidíase, pneumocistose, toxoplasmose, herpes simples, herpes zoster, hepatites, pneumonias, tuberculose, entre outras^{2,3,6}.

A detecção do HIV e da síndrome da aids ocorreu na década de 1980 e, desde então, o número de pessoas infectadas e doentes, denominadas pessoas que vivem com o HIV (PVHIV), tem aumentado². Assim, a epidemia da infecção pelo HIV e da aids representa um fenômeno global, dinâmico e instável, cuja forma de ocorrência nas diferentes regiões do mundo depende, entre outros determinantes, do comportamento humano individual e coletivo. No entanto, há diferenças importantes nos diversos países quanto à incorporação de novos medicamentos e os protocolos diferem de acordo com as condições socioeconômicas.

O tratamento da infecção pelo HIV tem se modificado desde o início da epidemia e os novos medicamentos introduzidos na terapêutica trouxeram avanços evidentes quanto à efetividade e segurança ao envolvimento da equipe de saúde multiprofissional no cuidado às pessoas que vivem com HIV, o que tem ajudado.

No Brasil, o primeiro guia de condutas terapêuticas em HIV/aids foi publicado em 1996 e continha oito fármacos antirretrovirais (ARV)³. A versão vigente em 2018, publicada em 2017 e atualizada em agosto de 2018, contém 17 fármacos e 36 medicamentos. Esses antirretrovirais são fornecidos de forma gratuita e exclusiva nas Unidades Dispensadoras de Medicamentos do SUS, não sendo vendidos em farmácias e drogarias, o que contribui para o uso racional, conforme recomendações dos protocolos do Ministério da Saúde. As opções de tratamentos preconizados estão amplamente descritas nos protocolos oficiais e o farmacêutico deve conhecê-los e acompanhar suas atualizações. Para dirimir dúvidas quanto ao tratamento em situações especiais, podem ser consultados outros documentos e protocolos internacionais.

Dispensação de ARV e problemas relacionados à terapia antirretroviral (TARV)

Para dispensação da TARV é exigido o formulário “Solicitação de Medicamentos – Tratamento”, que deve passar pela análise do farmacêutico quanto a aspectos técnicos e legais. O profissional deve correlacionar os medicamentos prescritos com as condições de saúde e características do paciente⁸.

O registro de dispensação de TARV é obrigatório no país. Desde 1998, as pessoas que vivem com HIV são cadastradas no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom) adotado pelo Ministério da Saúde, que contém informações de gestão de estoques, de dispensação de medicamentos, registros clínicos e laboratoriais⁹.

O Siclom permite obter dados como o esquema prescrito e os intervalos e quantidades dos medicamentos retirados/entregues nas unidades dispensadoras às pessoas que vivem com HIV. Estas informações podem ser utilizadas pelo farmacêutico para investigar uso e adesão ao tratamento pelo paciente, tornando-se importante instrumento na identificação precoce dos pacientes em risco de não adesão ou abandono do tratamento¹⁰. A interrupção da TARV por conta própria, mesmo que determinada por contextos pontuais, é uma variável comportamental preditora da não adesão. Os dados da literatura sugerem que pessoas com história de falhas anteriores no uso da TARV apresentam maior probabilidade de interromper novamente ou aderir em níveis insatisfatórios à retomada do tratamento¹¹. Portanto, métodos baseados nos registros da farmácia podem prever os desfechos virológico e clínico, sendo uma estratégia apropriada e de baixo custo para avaliar a adesão.

A adesão ao tratamento nos casos das doenças crônicas como infecção por HIV é fundamental para o seu sucesso. O uso incorreto da TARV pode ocasionar a falência terapêutica, bem como induzir o aparecimento de cepas resistentes aos medicamentos existentes¹².

Um conceito mais amplo de adesão visualiza um processo dinâmico e multifatorial, incluindo aspectos físicos, psicológicos, sociais, culturais e comportamentais, que compartilha decisões e responsabilidades entre as pessoas que vivem com HIV, a equipe e a rede social¹³.

A combinação de diversos fatores associados, como baixa escolaridade, ausência de suporte social efetivo e/ou material/instrumental, crenças pessoais sobre os medicamentos e as condições de saúde, duração do tempo de tratamento, presença de efeitos adversos, níveis basais de carga viral elevada, padrões de resistência viral, aumento da quantidade e frequência de ingestão de comprimidos e comorbidades psicológicas, aumentam as chances de não adesão à TARV¹¹.

Por outro lado, os aspectos considerados facilitadores da adesão à TARV são: qualidade do atendimento nos serviços de saúde, ausência de efeitos adversos, lembrança viva dos sintomas da doença, manutenção da saúde e aumento da sobrevivência e influência da rede social¹⁴. O suporte social aparece frequentemente nas narrativas das pessoas que vivem com HIV aderentes, enquanto os sujeitos não aderentes mencionam relações fragmentadas e falta de apoio na família, de amigos, etc. Assim, a existência do apoio social deve ser encarada como um aspecto facilitador da adesão e deve ser mais bem enfrentada junto às pessoas que vivem com HIV¹⁴.

Cerca de 80% dos pacientes reduzem a carga viral plasmática a menos de 50 cópias/mL após 1 ano de tratamento, e a supressão viral se mantém, revelando a durabilidade da TARV tanto para terapia inicial quanto para esquemas de resgate⁷. É importante acompanhar os resultados laboratoriais de carga viral e contagem de LT-CD4+ para avaliar a efetividade terapêutica dos medicamentos em uso e a necessidade de profilaxias específicas (Tabela 6.1).

Tabela 6.1			
Parâmetros de carga viral e contagem de LT-CD4+			
Carga viral (cópias/mL)	Observações	LT-CD4+ (células/mm ³)	Observações
≤ 50	Alvo da terapia	> 500	Alvo da terapia
51 a 1.000	Alerta para falha terapêutica	201 a 500	
> 1.000	É possível genotipar para testar resposta aos ARV	≤ 200	Usar profilaxia para pneumocistose e toxoplasmose Se < 50 usar profilaxia para MAC
ARV: antirretrovirais; complexo <i>Mycobacterium avium</i> .			
Fonte: Elaboração própria de acordo com recomendações do MS ⁷ .			

Assim, a qualidade da dispensação e o relacionamento dos profissionais de saúde com os pacientes influenciam diretamente no sucesso do tratamento, sendo que a falta de adesão é uma das principais causas de falha terapêutica⁷.

Problemas relacionados a TARV

Além do tratamento antirretroviral, os medicamentos para tratamento de comorbidades e doenças oportunistas são desafios para as pessoas que vivem com HIV e equipes de saúde, devido à complexidade de potenciais interações e efeitos adversos que dificultam a adesão ao tratamento. O farmacêutico envolvido no atendimento de pessoas que vivem com HIV deve estar atento as doses, tempo de tratamento e principais interações e reações adversas dos medicamentos mais frequentes em uso por pessoas vivendo com HIV (PVHA) (Tabela 6.2).

Tabela 6.2 Fármacos para o tratamento de coinfeções e infecções oportunistas em PVHA	
Coinfeções/Infecções oportunistas	Fármacos
Tuberculose	Rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol, rifabutina
Hepatite B viral	Tenofovir, lamivudina, efavirenz, inibidor da protease potencializado com ritonavir, entecavir, DCB 2017 = alfainterferona.
Hepatite C viral	Interferon peguado, ribavirina, sofosbuvir + daclatasvir, ombitasvir, veruprevir, ritonavir e dasabuvir
Leishmaniose visceral	Anfotericina B lipossomal, antimoniato de meglumina, anfotericina B desoxicolato, isotionato de pentamidina
Pneumocistose	Sulfametoxazol + trimetoprima, clindamicina, corticosteroides
Toxoplasmose	Sulfadiazina, pirimetamina, ácido fólico, clindamicina, sulfametoxazol + trimetoprima
Candidíase	Micafungina, fluconazol, nistatina, itraconazol, voriconazol, anfotericina B desoxicolato, anfotericina B lipossomal, caspofungina e anidulafungina
Fonte: Elaboração própria de acordo com Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos ^{9,28} .	

A exposição aos ARV pode causar toxicidade e as reações adversas contribuem para a baixa adesão ou até mesmo o abandono do tratamento. O farmacêutico exerce papel importante no manejo da terapia, na orientação sobre o uso dos medicamentos, na promoção e reforço da necessidade de adesão, no monitoramento da resposta à TARV e na identificação de reações adversas¹.

O conhecimento sobre as reações adversas aos medicamentos (RAM) antirretrovirais, além de ajudar na identificação da sua ocorrência pelo usuário e profissionais da saúde, auxilia a equipe quanto à melhor conduta a ser realizada frente a essas reações¹. Tal informação deve ser feita com cuidado, sob o risco de provocar o abandono do tratamento. Deve-se enfatizar os efeitos que podem preocupá-lo, mas que são esperados; os que podem regredir com a continuidade do tratamento; e aqueles que, caso ocorram, devem motivar uma consulta com profissional de saúde (Tabela 6.3)¹. No entanto, outras reações podem ocorrer, principalmente quando são utilizados concomitantemente outros medicamentos, nesses casos o farmacêutico deve explorar fontes de informação especializadas para consulta.

Tabela 6.3 Principais reações adversas dos antiretrovirais, frequência e recomendações ao paciente			
ARV	Reações em cuja ocorrência se deve procurar um profissional de saúde	Reações que só devem preocupar caso incomodem muito	Precauções
Abacavir (ABC)	<p>Menos comuns: dor abdominal; tosse; diarreia; dificuldade de respirar; febre; dor de cabeça; dor nas juntas ou músculos; náusea; entorpecimento ou tino nas mãos, pés ou cabeça; olhos vermelhos e irritados; respiração curta; irritação na garganta ou na boca; inchaço (edema) de pés e pernas; vômito; desconforto; cansaço; <i>rash</i> cutâneo</p> <p>Raras: inchaço (edema) abdominal; perda de apetite; respiração rápida e superficial; sonolência</p> <p>Incidência desconhecida: descamação da pele; calafrios; escurecimento da urina; coceira; clareamento das fezes; lesões avermelhadas na pele, algumas vezes com o centro roxo; inflamações; úlceras ou pontos brancos na boca ou nos lábios; fraqueza; dor abdominal; pele e olhos amarelados</p>	<p>Mais comum: dor de cabeça</p> <p>Menos comum: insônia</p> <p>Incidência desconhecida: aumento dos seios; corcunda de búfalo (acúmulo de gordura na região cervical); obesidade central; perda de volume facial; perda de gordura periférica</p>	Foram relatados casos de acidose lática e hepatomegalia severa com esteatose, além de alguns casos fatais de reações de hipersensibilidade (após uma reação de hipersensibilidade nunca se deve utilizar novamente o abacavir)
Atazanavir (ATV)	<p>Incidência desconhecida: desconforto abdominal; visão borrada; calafrios; perda de apetite; diarreia; confusão; vertigem; boca seca; respiração acelerada; fadiga; febre; pele seca ou avermelhada; odor de acetona na respiração; desconforto; áreas avermelhadas na pele; aumento de apetite, sede e vontade de urinar; coceira; perda de consciência; dor muscular ou câimbra; náusea; respiração curta; <i>rash</i> cutâneo; sonolência; suores; aperto no peito; dificuldade de respirar; perda de peso sem explicação; fraqueza ou cansaço incomuns; vômito; chiado ao respirar; pele e olhos amarelados</p>	<p>Mais comuns: dor nas costas, tosse, sensação de vazio ou tristeza, dor de cabeça, irritabilidade, perda de apetite, redistribuição ou acúmulo de gordura no corpo, dificuldade de concentração, dificuldade de dormir</p> <p>Menos comuns: queimação, perda de sensações físicas ou emocionais, sensações de dor ou dormência, dificuldade de movimentação, enfrijecimento dos músculos, dor nas juntas, insônia, oscilação ou inaptidão ao realizar movimentos, fraqueza em braços, mãos, pernas e pés</p>	<p>Deve-se chamar ajuda imediatamente se um dos seguintes sintomas de <i>overdose</i> ocorrerem: dor abdominal ou estomacal, <i>rash</i> cutâneo localizado, calafrios, fezes com cor de argila, urina escurecida, confusão, vertigem, febre, dor de cabeça, coceira, perda de apetite, náusea, odor desagradável da respiração, fraqueza ou cansaço incomuns, vômito sanguinolento, pele e olhos amarelados</p>

Continua >

> > Continuação

Tabela 6.3 Principais reações adversas dos antirretrovirais, frequência e recomendações ao paciente			
ARV	Reações em cuja ocorrência se deve procurar um profissional de saúde	Reações que só devem preocupar caso incomodem muito	Precauções
Efavirenz (EFZ)	Mais comuns: depressão; <i>rash</i> cutâneo; coceira na pele Menos comuns: presença de sangue na urina; dificuldade ou dor ao urinar; dor nas costas Raras: dor abdominal; alterações na visão; queimação; falta de firmeza; confusão; convulsões; tosse; escurecimento da urina; ilusões; visão dupla; desmaios; batimentos cardíacos acelerados; febre; calafrios; dor de cabeça severa; manchas vermelhas na pele; comportamento inapropriado; perda de apetite; alterações de humor ou mentais; câimbras ou dor muscular; náusea; vômito; neuralgia; sensibilidade no corpo; arroxeamento e inchaço (edema) de pernas e pés; ganho rápido de peso; ver, ouvir ou sentir coisas que não estão acontecendo; sensação de movimento constante; úlceras ou pontos brancos na boca ou nos lábios; desordens ao falar; inchaço (edema) ou sensibilidade no abdome ou no estômago; pensamentos suicidas; aperto no peito; sensações de dormência, formigamento ou queimação nos braços, pernas, pés e mãos; tremores; dificuldade de respirar	Mais comuns: diarreia; tontura; sonolência; fadiga; dor de cabeça; suores; dificuldade de concentração; insônia Menos comuns a raras: sensibilidade ao toque diminuída; agitação ou ansiedade; arrotos; alterações no paladar e ao sentir cheiros; boca seca; flatulência; descamação da pele; desconforto; azia; indigestão; dor nas juntas; ausência de sentimentos ou emoções; perda de cabelo; perda de memória e da sensação de realidade; alterações no humor; nervosismo; folículos do couro cabeludo doloridos e irritados; zumbido no ouvido; desconforto estomacal; sonhos incomuns; fraqueza Incidência desconhecida: prisão de ventre; descoloração das unhas; hipotrigliceridemia; má absorção; redistribuição ou acúmulo da gordura corporal; inchaço (edema) das mamas	O efavirenz pode causar tontura, dificuldade de concentração e sonolência, devendo se verificar a reação ao medicamento antes de dirigir, operar máquinas ou fazer algo que possa tornar-se perigoso caso a pessoa não esteja alerta. Não deve ser associado com álcool ou qualquer medicamento que tenha ação no SNC

Continua > >

> > Continuação

Tabela 6.3 Principais reações adversas dos antirretrovirais, frequência e recomendações ao paciente			
ARV	Reações em cuja ocorrência se deve procurar um profissional de saúde	Reações que só devem preocupar caso incomodem muito	Precauções
Lamivudina (3TC)	<p>Mais comuns: dor abdominal ou estomacal severa; sensação de saciedade, náusea; formigamento; <i>rash</i> cutâneo; dor repentina; queimação; dormência e dor em mãos, braços, pés e pernas; instabilidade; vômito</p> <p>Raras: desconforto abdominal; diminuição do apetite; diarreia; respiração acelerada; Febre; calafrios; dor de garganta; desconforto generalizado; dor muscular; câimbra; náusea; respiração curta; sonolência; desconforto ou fraqueza incomuns</p> <p>Incidência desconhecida: tosse, escurecimento da urina; dificuldade de engolir; sonolência; batimentos cardíacos acelerados; febre; áreas avermelhadas na pele; coceira; clareamento das fezes; inchaço (edema) das pálpebras, ao redor dos olhos, na face, nos lábios ou língua; vermelhidão na pele; aperto no peito; dor abdominal; chiado ao respirar, pele e olhos amarelados</p>	<p>Mais comuns: aftas; dificuldade de movimentação; desânimo; corrimento no ouvido; inchaço (edema) da orelha; sensação de vazio e tristeza; irritabilidade; perda de apetite; perda de interesse ou prazer; corrimento ou congestão nasal; dor nas juntas; úlceras ou pontos brancos na boca, língua ou lábios; dor no estômago, câimbras; gânglios do pescoço, da axila ou virilha inchados e doloridos; inchaço (edema) nas juntas; dificuldades de concentração; insônia; perda de peso</p> <p>Menos comuns: acidez no estômago, arroto; azia; tosse; indigestão; desconforto no estômago</p> <p>Incidência desconhecida: acúmulo ou redistribuição da gordura corporal; visão borrada; boca seca; pele seca e avermelhada; odor de acetona na respiração; perda de cabelo, aumento de apetite, sede e vontade de urinar; suores</p>	Foram relatados casos de acidose lática e hepatomegalia severa com esteatose com o uso deste medicamento. Também foi relatada exacerbação de quadros de hepatite B em pacientes coinfectados pelo HBV

Continua > >

> > Continuação

Tabela 6.3 Principais reações adversas dos antirretrovirais, frequência e recomendações ao paciente				
ARV	Reações em cuja ocorrência se deve procurar um profissional de saúde	Reações que só devem preocupar caso incomodem muito	Precauções	
Lopinavir/ ritonavir (LPV/r)	Mais comuns: inchaço (edema) do abdome; visão borrada; calafrios; constipação; escurecimento da urina; boca seca; batimento cardíaco acelerado; fadiga; febre; vermelhidão e pele seca; odor de acetona na respiração; aumento ou perda de apetite; sede e vontade de urinar; perda de consciência; náusea; dor no estômago ou abdome, possivelmente irradiada para as costas; suores; dificuldade de respirar; perda de peso inexplicável; vômito; olhos e pele amarelados Incidência desconhecida: dor ou desconforto no peito; vertigem; tontura; desmaios; respiração curta; batimentos cardíacos lentos ou irregulares; cansaço incomum	Mais comum: diarreia Menos comuns: fezes anormais; acidez no estômago; arrotos; dor de cabeça; azia; ausência ou perda de força; <i>rash</i> cutâneo; desconforto ou dor estomacal; insônia Incidência desconhecida: redistribuição da gordura corporal	Evitar a ingestão de álcool ao tomar a solução oral, pois esta já contém 42% de álcool. Também pode diminuir a eficiência de contraceptivos orais que contém estrogênio	
Nevirapina (NVP)	Mais comuns: inflamações e descamação na pele; calafrios; febre; <i>rash</i> cutâneo; tosse; escurecimento da urina; diarreia; cansaço; fraqueza; coceira na pele; dor muscular ou nas juntas; clareamento das fezes; náusea; vômito; olhos vermelhos e irritados; lesões avermelhadas na pele, geralmente com o centro roxo; dor de garganta; úlceras ou pontos brancos nos lábios ou boca; dor abdominal; pele e olhos amarelados, cansaço e fraqueza incomuns Menos comuns: áreas avermelhadas na pele; perda de apetite Raras: dor ou dormência em mãos, braços, pés e pernas; sensações de queimação, dormência ou formigamento; sonolência	Mais comuns: dor abdominal ou estomacal; diarreia; dor de cabeça	Foram relatados casos fatais de hepatotoxicidade. Em alguns casos, os pacientes apresentam sintomas de hepatite e progredem para falência hepática. Mulheres com CD4 alto no início da terapia têm mais chances de desenvolver hepatotoxicidade, mas ambos os sexos podem ser afetados. A nevirapina também pode causar reações cutâneas até fatais, como a síndrome de Stevens-Johnson e necrose epidérmica tóxica; por isso, ao aparecimento de qualquer reação cutânea severa ou hipersensibilidade, deve-se descontinuar o uso do medicamento e procurar ajuda médica imediatamente	

Continua > >

> > Continuação

Tabela 6.3 Principais reações adversas dos antirretrovirais, frequência e recomendações ao paciente			
ARV	Reações em cuja ocorrência se deve procurar um profissional de saúde	Reações que só devem preocupar caso incomodem muito	Precauções
Ritonavir (RTV)	<p>Mais comuns: desmaio; tontura; sensação de calor; vermelhidão na pele, especialmente na face e no pescoço; dor de cabeça; suores</p> <p>Raras: confusão; desidratação; pele seca; coceira na pele; fadiga; odor de acetona na respiração; aumento de apetite, sede e da vontade de urinar; náusea; vômito; perda de peso.</p> <p>Incidência desconhecida: indigestão; calafrios; constipação; convulsão; tosse; escurecimento da urina; diminuição da vontade de urinar; dificuldade de respirar; boca seca; aumento da frequência cardíaca; febre, manchas vermelhas na pele; coceira; regiões avermelhadas e inchadas na face, pálpebra, lábios, língua, garganta, mãos, pés, pernas e genitais; perda de apetite; incontinência urinária; espasmos musculares ou movimento repentino das extremidades do corpo; barulho ao respirar; dor de estômago ou abdome, que possivelmente irradia para as costas; respiração acelerada e curta; <i>rash</i> cutâneo, perda de consciência; olhos fundos; aperto no peito; cansaço e fraqueza incomuns; chiado ao respirar; rugas; pele e olhos amarelados</p>	<p>Mais comuns: dor abdominal, acidez estomacal; arroto; sensação de queimação, coceira, dificuldade de movimentação e dormência; alterações no paladar; diarreia; tontura; azia; sonolência; insônia; fraqueza</p> <p>Menos comuns: sensação de saciedade; dor no corpo; congestão; ilusões; demência; dificuldade de movimentação; desânimo; secura ou dor na garganta; gases intestinais ou estomacais; medo, tristeza ou sensação de vazio; desconforto; rouquidão; vontade excessiva de urinar durante a noite; irritabilidade; perda de apetite; perda de interesse ou prazer; alterações de humor ou mentais; dor muscular, dor nas juntas ou em áreas não específicas; coriza; sensibilidade; dor nos gânglios do pescoço; Irritação na garganta; cansaço; dificuldade de concentração; dificuldade de engolir; alterações na voz</p> <p>Incidência desconhecida: acúmulo de gordura ao redor do pescoço, nas costas, nos seios, face e cintura</p>	<p>Não deve ser coadministrado com anti-histamínicos não sedativos, hipnóticos sedativos, antiarrítmicos e preparações de alcaloides do ergot, pois interfere no metabolismo hepático desses medicamentos. Reduz a eficácia de pilulas anticoncepcionais</p>

Continua > >

> > Continuação

Tabela 6.3 Principais reações adversas dos antirretrovirais, frequência e recomendações ao paciente			
ARV	Reações em cuja ocorrência se deve procurar um profissional de saúde	Reações que só devem preocupar caso incomodem muito	Precauções
Tenofovir (TDF)	<p>Raros: desconforto abdominal; redução de apetite; diarreia; respiração acelerada; desconforto; dor ou câimbra muscular; náusea; respiração curta, sonolência, cansaço e fraqueza incomuns</p> <p>Incidência desconhecida: agitação; indigestão; urina sanguinolenta ou turva; dor óssea; calafrios; coma; constipação; convulsão; escurecimento da urina; redução na vontade de urinar ou na quantidade de urina; depressão; dor ao urinar; tontura; batimentos cardíacos acelerados; febre; dor de cabeça; hostilidade; aumento da pressão sanguínea; aumento da sede; irritabilidade; letargia; perda de apetite; tensão muscular; dor de estômago ou abdome, que possivelmente se irradia para as costas; estupor; inchaço (edema) da face, dos dedos e pernas; dificuldade de respirar; vômito; aumento de peso; pele e olhos amarelados</p>	<p>Mais comuns: perda ou diminuição da força</p> <p>Menos comuns: gases; perda de peso</p>	<p>Foram relatados casos de alterações hepáticas e aumento da acidez sanguínea; por isso, ao serem notadas reações adversas como desconforto abdominal, redução de apetite, diarreia, respiração acelerada, desconforto, dor ou câimbra muscular, náusea, respiração curta, sonolência, cansaço e fraqueza incomuns, procurar um médico imediatamente</p>
Zidovudina (AZT)	<p>Mais comuns: febre; calafrios; inflamação de garganta; palidez; cansaço ou fraqueza incomuns</p> <p>Raros: desconforto abdominal; confusão; convulsões; diarreia; respiração acelerada e ofegante; desconforto; perda de apetite; alterações mentais ou de humor; dor muscular; sensibilidade; fraqueza; câimbras; náusea; respiração curta; sonolência</p>	<p>Mais comuns: alterações no trânsito intestinal; desconforto; dor de cabeça severa; perda ou diminuição da força; inflamação muscular; náusea; insônia; vômito; perda de peso</p> <p>Menos comuns: manchas escuras na unha; alterações na cor da pele</p> <p>Incidência desconhecida: acidez no estômago; arrotos; queimação e dormência em mãos, pés, pernas e braços; dores agudas; azia; dor muscular ou óssea; indigestão; cólica; pele e olhos amarelados</p>	<p>A rota intravenosa da zidovudina está associada a casos de toxicidade hematológica, incluindo neutropenia e anemia severa. Também foram relatados casos de acidose láctica e hepatomegalia severa com esteatose. Como este medicamento pode causar alterações sanguíneas, deve-se ter cuidado ao utilizar escova de dentes, fio dental e palito para não ferir as gengivas</p>

Fonte: Protocolo de Assistência Farmacêutica em DST/HIV/Aids: recomendações do Grupo de Trabalho de Assistência Farmacêutica Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

Também é importante monitorar novos medicamentos incluídos para tratamento como é o caso do dolutegravir (DTG), indicado recentemente como primeira escolha²⁸. Seu uso não é recomendado em pessoas em uso de fenitoína, fenobarbital, oxycarbamazepina e carbamazepina devem ser avaliados quanto à possibilidade de troca desses medicamentos a fim de viabilizar o uso do DTG. Antiácidos contendo cátions polivalentes (ex.: alumínio e magnésio) devem ser tomados 6 horas antes ou 2 horas depois da tomada do DTG. O mesmo deve ocorrer na ingestão de suplementos de cálcio ou ferro. O DTG aumenta a concentração plasmática da metformina o que pode requerer ajuste na dose da metformina. O DTG é geralmente bem tolerado e as reações adversas mais frequentes de intensidade moderada a grave são insônia e cefaleia. Às pessoas com insônia em uso de DTG, recomenda-se utilizá-lo pela manhã. Outras reações relatadas incluem RHS (<1% dos pacientes) elevação dos níveis séricos de lipase, enxaquecas, síndrome de reconstituição imune e diminuição da função renal. Em estudo clínico realizado em Botsuana (África), observou-se defeitos do tubo neural em neonatos nascidos de gestantes em uso de dolutegravir, o que motivou a alteração do protocolo brasileiro publicado em 2017, sendo que de acordo com nota técnica da OMS e do Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle IST, HIV/AIDS e Hepatites Virais publicada em agosto de 2018, recomenda-se a substituição de dolutegravir por efavirenz em gestantes e mulheres adultas em idade fértil que pretendem ter filhos.

Cuidado farmacêutico às pessoas vivendo com HIV na comunidade

Diversos estudos indicam que, para manter a carga viral indetectável, é necessária a ingestão de pelo menos 95% das doses diárias da TARV¹⁵⁻¹⁷. Para assegurar esses elevados níveis de adesão ao regime terapêutico prescrito, muitas vezes bastante complexo, as pessoas que vivem com HIV frequentemente necessitam ajustar seus hábitos diários e fazer mudanças em suas rotinas. Nesse contexto, a promoção e a manutenção do nível adequado de adesão à TARV ao longo do tempo constituem um dos desafios do cuidado à saúde das pessoas que vivem com HIV¹⁸.

Para melhorar esse cenário, é imprescindível que a pessoa que vive com HIV compreenda sua situação clínica e o objetivo da terapia antirretroviral, participe da decisão de iniciá-la e entenda a importância do uso ininterrupto e correto dos medicamentos. Alguns estudos evidenciaram que intervenções farmacêuticas que visavam ajustes da terapia, redução de efeitos adversos e da frequência de administração dos comprimidos, contribuíram para o aumento da adesão à TARV e, consequentemente, para a supressão viral^{19,20}. As intervenções farmacêuticas podem ser mais eficazes em populações com baixa adesão e maior vulnerabilidade¹⁹.

Como mencionado antes, os farmacêuticos podem desempenhar um papel relevante no aumento da adesão dos pacientes à TARV ao acompanharem e monitorarem as retiradas dos medicamentos nas Unidades Dispensadoras de ARV¹⁰. Como os medicamentos são de uso contínuo, as pessoas que vivem com HIV frequentam essas unidades periodicamente, uma vez por mês na maioria dos casos, para acesso ao tratamento. Ao identificarem interrupções e/ou atrasos nas retiradas dos medicamentos, os farmacêuticos devem iniciar o acompanhamento desses casos para provimento de serviços farmacêuticos que garantam o cuidado adequado a cada situação.

Nesse sentido, o Protocolo de Assistência Farmacêutica em DST/HIV/Aids (2010)¹ recomenda que as pessoas que vivem com HIV em início, troca ou retorno de terapia, e aqueles que manifestem algum problema relacionado com adesão, sejam atendidos individualmente por farmacêutico devidamente qualificado. Além disso, no atendimento da equipe de saúde, as pessoas que vivem com HIV podem ser encaminhadas de acordo com a necessidade identificada em consulta médica ou de outro profissional da equipe.

Esses atendimentos individualizados devem ocorrer em local privativo, que propicie um ambiente de acolhimento e permita um diálogo sem interferências, distrações e intimidações. Nesse cenário, para o sucesso do cuidado farmacêutico, com resultados concretos em saúde, faz-se necessário o estabelecimento de um fluxo organizado de trabalho.

Em cada atendimento farmacêutico, inicialmente o profissional deve obter com a pessoa que vive com HIV e, quando possível, no prontuário e no Siclom, as informações sobre os problemas de saúde, estilo de vida, farmacoterapia utilizada, crenças sobre saúde e medicamentos, queixas e efeitos adversos, parâmetros clínicos e laboratoriais, entre outras. Quando o atendimento farmacêutico é previamente agendado, pede-se ao usuário que leve os medicamentos (sacola de medicamentos), as receitas médicas e os resultados de exames no dia consulta. Quanto mais acesso o farmacêutico tiver às informações sobre o usuário da TARV, mais completa e resolutiva será sua intervenção. No entanto, a necessidade de aprofundamento da coleta de dados depende do perfil do usuário atendido e do objetivo primário estabelecido para a consulta²¹.

Após análise das informações coletadas e identificação das necessidades de saúde, incluindo identificação de problemas relacionados à farmacoterapia ou às condições de saúde, o farmacêutico deve delinear um plano de cuidado de forma compartilhada com o usuário da TARV, e quando possível e necessário, com outros profissionais de saúde. Esse plano de cuidado deve incluir as intervenções e os encaminhamentos necessários às resoluções dos problemas e obtenção de melhores resultados terapêuticos. São indispensáveis a avaliação dos resultados alcançados com o plano de cuidado e o acompanhamento da evolução da pessoa que vive com HIV, o que exigirá o agendamento do retorno do usuário de TARV e provavelmente novas consultas farmacêuticas²¹. Esse tipo de acompanhamento contínuo geralmente alcança melhores resultados, uma vez que estimula a fidelização ao serviço e suas metas.

O farmacêutico, em todos os atendimentos, deve prover informações sobre a terapia, de modo a auxiliar o usuário de TARV com sua condição e com a aceitação do tratamento prescrito. Para tal, é importante que realize orientações verbais e escritas aos pacientes ou cuidadores utilizando recursos e materiais de apoio: *folders*, cartazes, tabelas de horários dos medicamentos (calendário posológico), lista de todos os medicamentos utilizados, dispositivos organizadores dos medicamentos, etiquetas ou rótulos com informações escritas e visuais (pictogramas), vídeos e outras mídias.

O atendimento farmacêutico da pessoa vivendo com HIV deve ser registrado de forma sistematizada para propiciar disponibilidade de informações a todos os envolvidos no provimento do cuidado, garantir o sigilo, a agilidade da consulta e a

confiabilidade das informações sobre o estado de saúde do indivíduo, as intervenções realizadas e os resultados obtidos⁸.

Cabe ressaltar que, no provimento do cuidado farmacêutico, diferentes serviços podem ser oferecidos ao usuário de TARV, conforme as necessidades de saúde identificadas e os resultados esperados (Tabela 6.4). Os serviços, como dispensação de medicamentos, conciliação de medicamentos, revisão da farmacoterapia e acompanhamento farmacoterapêutico, caracterizam-se pela *expertise* desse profissional em identificar, prevenir e resolver problemas relacionados à farmacoterapia⁸.

Serviços	Fonte	Parâmetros avaliados	Produto/resultado esperado
Rastreamento em saúde	Entrevista com o paciente Resultados do teste rápido para HIV	Identificação de comportamentos de risco Resultado do teste	Identificação e encaminhamento de soropositivos
Educação em saúde	Entrevista ao paciente ou cuidador	Necessidade educacional	Aumento do conhecimento, habilidade ou autonomia do paciente sobre o seu tratamento ou condição de saúde
Conciliação de medicamentos	Prescrição Lista ou sacola de medicamentos Entrevista com o paciente ou cuidador Prontuário	Acurácia da lista de medicamentos na transição ou transferências entre níveis ou serviços de saúde	Lista conciliada de medicamentos que deve ser comunicada ao prescritor e paciente ou cuidador
Dispensação de medicamentos	Prescrição Formulário "Solicitação de Medicamentos – Tratamento"	Requisitos técnicos, administrativos e legais	Medicamento entregue e paciente informado
Revisão da farmacoterapia	Prescrição Prontuário Exames Lista ou sacola de medicamentos Entrevista com o paciente ou cuidador	Necessidade, efetividade e segurança da terapia, adesão do paciente	Lista de problemas identificados e recomendações (intervenções e encaminhamentos) ao paciente ou à equipe de saúde
Acompanhamento farmacoterapêutico	Prontuário Entrevista com o paciente ou cuidador Exames Prescrições Sacola de medicamentos	Necessidade, efetividade e segurança da terapia, adesão do paciente	Objetivos terapêuticos alcançados

Modificado de: Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade. CFF⁸.

Cuidado farmacêutico às pessoas vivendo com HIV hospitalizadas

O uso da TARV teve impacto nas internações hospitalares de pessoas que vivem com HIV, que geralmente são motivadas por infecções oportunistas, problemas relacionados aos medicamentos (dose, má adesão, RAM), e também por doenças não relacionadas diretamente ao HIV. Observa-se atualmente aumento significativo na contagem de LT-CD4+ à admissão hospitalar, quando comparado ao início da epidemia.

A utilização da TARV é particularmente desafiadora durante a hospitalização devido à gravidade dos quadros associados e à quantidade de medicamentos a serem utilizados²². Durante a hospitalização, os cuidados farmacêuticos para pessoas que vivem com HIV devem incluir atividades que otimizem a terapia e minimizem os riscos (Tabela 6.5).

Na anamnese farmacêutica e elaboração da história farmacoterapêutica de pessoas que vivem com HIV é importante que se tenha o cuidado de coletar as informações já disponíveis no prontuário antes de entrevistar o paciente. O farmacêutico deve desenvolver habilidades de comunicação apropriadas para abordagem de pessoas que vivem com HIV evitando julgamentos, preconceitos e outras atitudes negativas. Na entrevista, devem-se aplicar testes validados quanto à adesão ao tratamento. Muitas vezes medicamentos em uso são omitidos durante a anamnese médica, incluindo contraceptivos orais, vitaminas, fitoterápicos e outros. Além da lista de medicamentos usados e em uso, deve-se atentar para a descrição do modo de uso dos mesmos. Quanto ao uso de TARV, é importante obter informações sobre a dispensação dos medicamentos. Pode-se elaborar um relatório de dispensação ambulatorial de ARV classificando o uso em regular, irregular e abandono, conforme os critérios definidos pelo Ministério da Saúde, para que estas informações sejam usadas no prontuário pela equipe multidisciplinar. Os dados da entrevista e do relatório de dispensação fundamentam o parecer do farmacêutico quanto à adesão.

As habilidades de comunicação necessárias para adequado entendimento entre profissional de saúde e paciente têm tido destaque desde 1990²³. O perfil farmacoterapêutico também será usado para realizar a conciliação medicamentosa, ou seja, compatibilizar o tratamento ambulatorial com a terapêutica durante a internação, além de ser útil para orientações durante a consulta pré-alta.

A ficha de acompanhamento farmacoterapêutico permite visualizar todos os medicamentos em uso ao longo do tempo, além de resumir as informações necessárias para a identificação de problemas e evolução do tratamento. Recomenda-se que as informações sobre evolução e anotações de visitas, exames laboratoriais, considerações farmacológicas, intervenções farmacêuticas e evolução final do paciente sejam agrupadas.

O acompanhamento farmacoterapêutico permite identificar suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAM). A ficha possibilita visualizar a temporalidade do aparecimento da reação adversa e os medicamentos em uso, identificar a conduta da equipe frente à suspeita da RAM e a evolução clínica do paciente acometido²⁴.

Sabe-se que avaliar a causalidade das suspeitas de RAM não é prática rotineira no serviço hospitalar e ações nesse sentido podem ser implementadas pelo farmacêutico. O esclarecimento de dada associação entre reação adversa e medicamentos requer a integração de informações de várias áreas de conhecimento e uma

estreita colaboração entre membros da equipe multidisciplinar, o que fortalece o papel do farmacêutico no cuidado à saúde²⁴.

Ao participar das visitas clínicas, o farmacêutico deve utilizar suas habilidades para avaliar o paciente e seus conhecimentos de farmacologia e terapêutica com objetivo de melhorar a efetividade do tratamento medicamentoso. Por meio das visitas, o farmacêutico pode aproximar-se do paciente, estabelecer um diálogo direto com o médico e alcançar o reconhecimento por parte da equipe multiprofissional. A participação do farmacêutico nas visitas clínicas complementa outros serviços clínicos orientados ao paciente²³.

Tabela 6.5 Atividades que devem ser realizadas no cuidado farmacêutico de pessoas que vivem com HIV durante a hospitalização		
Atividade	Objetivos	Instrumentos
Realizar anamnese farmacêutica e história farmacoterapêutica	Obter informações sobre o uso de medicamentos que possam contribuir com o diagnóstico ou tratamento. Documentar alergias e RAM. Avaliar a resposta terapêutica e adesão ao tratamento	Ficha de anamnese e roteiro de entrevista para elaboração de história farmacoterapêutica. Teste de Morinsky ou outro para avaliar a adesão
Avaliação da adesão ao tratamento	Checar as informações obtidas sobre a adesão quanto às retiradas de medicamentos e classificar o uso em regular, irregular e abandono de tratamento	Relatório de dispensação ambulatorial de TARV e teste de Morinsky ou outro para avaliar adesão
Conciliação de medicamentos	Verificar se os medicamentos utilizados antes da internação são adequados e compatíveis com a terapêutica atual	Elaborar lista precisa dos medicamentos utilizados
Acompanhamento farmacoterapêutico	Identificar problemas relacionados à terapia. Acompanhar a resposta ao tratamento	Ficha de acompanhamento farmacoterapêutico
Participação em visitas e discussões multidisciplinares	Discutir os casos clínicos, participar nas decisões sobre o plano terapêutico e verificar se os objetivos foram atingidos. Oferecer informações à equipe quanto aos medicamentos	
Intervenções farmacêuticas	Prevenir e manejar problemas relacionados aos medicamentos. Otimizar a terapia	Formulário de registro de intervenções
Evolução no prontuário do paciente	Documentar o cuidado prestado e garantir a comunicação com a equipe multiprofissional	Modelo de evolução
Consulta pré-alta	Orientar sobre a continuidade do tratamento e cuidados após a alta	Pictogramas com horários de uso de medicamentos Outros, conforme as características do paciente e do tratamento
Elaboração de protocolos para o cuidado farmacêutico	Harmonizar a conduta em situações que se repetem Contribuir com a formação da equipe	

FICHA DE ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DE PESSOAS QUE VIVEM COM HIV

Nome:

Idade:

Peso:

Clínica/setor:

Gênero:

Quarto/leito:

Registro:

Data da internação:

Diagnóstico de internação/queixa principal:

Antecedentes:

Isolamento(?):

Acesso venoso:

Dieta:

Obs.: CD4 (data) CV (data)

Obs:

Medicamentos	Dose	Via	Intervalo	data	data	data	data	data	data	data	data	data	data	data	Observações
1.															
2.															
3.															
4.															
5.															
6.															
7.															
8.															
9.															

Evolução e anotações de visita:	Exames laboratoriais
Intervenções farmacêuticas	Considerações Farmacológicas
Farmacêutico:	Evolução final:

1

FIGURA 6.2. Exemplo de ficha de acompanhamento de pessoas hospitalizada que vivem com HIV.

O farmacêutico, ao realizar visitas clínicas, deve estar familiarizado com a bibliografia apropriada, ter conhecimento atualizado sobre o tratamento medicamentoso, ser capaz de monitorar os tratamentos farmacológicos do paciente conforme critérios específicos e adequados, e ser consistente em sua participação nas visitas²³. A credibilidade do farmacêutico frente à equipe multidisciplinar aumenta quando as suas recomendações são razoáveis e estão bem preparadas, quando a informação fornecida é correta e útil e quando os pacientes expressam agradecimento por seu trabalho. A credibilidade é fundamental para aceitação do farmacêutico como profissional do cuidado e assessor do tratamento farmacológico²³.

As intervenções farmacêuticas devem ser registradas e acompanhadas quanto à sua aceitação e solução do problema, conforme descrito no formulário exemplo da Figura 6.3. Várias outras classificações têm sido utilizadas pelos serviços hospitalares e podem ser implementadas conforme a complexidade e o desenvolvimento de novas atividades.

O prontuário do paciente é um documento legal que contém toda a história clínica do paciente durante sua permanência no hospital. Suas finalidades são co-

municação entre profissionais, pesquisa, auditoria e contabilidade. O farmacêutico deve ser preciso ao descrever medicamentos e doses, não usar nomes comerciais ou siglas, procurar indicar solução para os problemas apresentados, identificar-se e colocar data e horário da anotação no prontuário.

De maneira geral, todos os pacientes que recebem medicamentos após a alta hospitalar deveriam receber orientações e acompanhamento do farmacêutico. Esse é o melhor momento para garantir o cumprimento do regime terapêutico, além de definir um papel do farmacêutico na atenção ao paciente hospitalizado. É uma excelente oportunidade para oferecer os conhecimentos e a motivação necessária para que um paciente inicie, mantenha e finalize com êxito seu tratamento terapêutico²³.

INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA		
Paciente: _____		Data: ____/____/____
Descrição dos PRM:		
1. _____		
2. _____		
3. _____		
4. _____		
<input type="checkbox"/> Não adesão <input type="checkbox"/> Erro de dose <input type="checkbox"/> Falta de medicamento <input type="checkbox"/> Interação	<input type="checkbox"/> Efeitos adversos <input type="checkbox"/> Duplicidade <input type="checkbox"/> Medicamento não indicado <input type="checkbox"/> Outros: _____	
PRM depende do médico prescriptor? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		
Como: _____		
Conduta na intervenção:		

Via de informação:		
<input type="checkbox"/> Verbal ____/____/____		
<input type="checkbox"/> Escrita ____/____/____		
<input type="checkbox"/> Retorno do prescriptor: ____/____/____		
Descrever: _____		

Resultado:		
	PRM resolvido	PRM não-resolvido
Intervenção aceita		
Intervenção não aceita		
Farmacêutico: _____		

FIGURA 6.3. Exemplo de registro de intervenção farmacêutica.

A busca de informação sobre medicamentos e outros problemas relacionados à terapia pode consumir considerável tempo do farmacêutico clínico, que deve dominar as principais fontes de consulta. Quando o farmacêutico não puder responder questões sobre medicamentos com a bibliografia básica, deve consultar um Centro de Informação de Medicamentos (CIM). O CIM é um suporte fundamental às atividades de farmácia clínica, aproximando-o mais do seu objetivo primordial, que é contribuir para o uso racional da farmacoterapia e melhorar os resultados do paciente²⁵. Regularmente, a Rede Brasileira de Centros e Serviços de Informação de Medicamentos (Rebracim) publica, no Portal do Ministério da Saúde, listas de CIM atuantes no Brasil.

As evidências da literatura e os documentos oficiais reforçam a contribuição do farmacêutico em iniciativas de promoção, prevenção e tratamento de pessoas vivendo com HIV, nos diferentes ciclos de vida, no contexto comunitário e hospitalar.

■ Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Capacitação para implantação dos serviços de clínica farmacêutica/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 308 p.: il. (Cuidado farmacêutico na atenção básica – caderno 1).
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional DST e AIDS. Manual de adesão ao tratamento para pessoas vivendo com HIV/Aids. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2008a.
3. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Protocolo de Assistência Farmacêutica em DST/HIV/Aids Brasília: Ministério da Saúde; 2010. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_assistencia_farmaceutica_aids.pdf>. Acessado em:
4. Australasian Society HIV Management in Australasia. A guide for clinical care 2016. Disponível em: <<http://hivmanagement.ashm.org.au/>>. Acessado em: 17 fev. 2017.
5. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. HIV/ AIDS, hepatites e outras DST. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
6. Carter H. The Science of HIV & Aids in UK. The Naked Scientists. Posted in 30 June 2007. Disponível em: <<https://www.thenakedscientists.com/articles/features/science-hiv-aids-uk>>. Acessado em: 17 fev. 2017.
7. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV. Brasília: Ministério da Saúde; 2013a.
8. Madigan MT. Brock biology of microorganisms. In:_____ org. Person-to-Person Microbial Diseases: Sexually Transmitted Infections. São Francisco: Ed. Benjamin Cummings; 2010. p. 971-979.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. 217p.
10. Conselho Federal de Farmácia. Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: contextualização e arcabouço conceitual. Brasília: Conselho Federal de Farmácia; 2016. 220p.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Sistema de Controle Logístico de Medicamentos. Referência rápida de dispensação de medicamentos ARV pelo SICLOM. Ministério da Saúde, 2007. Disponível em: <http://azt.aids.gov.br/documentos/siclom_operacional/guia_ref_rapida.pdf>. Acessado em: 12 fev. 2017.
12. Gomes RRFM, Machado CJ, Acurcio FA, et al. Utilização dos registros de dispensação da farmácia como indicador da não adesão à terapia anti-retroviral em indivíduos infectados pelo HIV. Cad Saúde Pública (Rio de Janeiro). 2009;25(3):495-506.

13. Seidl EMF, Melchtiades A, Farias V, Brito A. Pessoas vivendo com HIV/Aids: variáveis associadas à adesão ao tratamento anti-retroviral. *Cadernos de Saúde Pública* [S.l.]. 2007;23(10):2305-2316.
14. Caraciolo JMM. Caracterização das atividades para melhoria da adesão à TARV em serviços de saúde do SUS no Estado de São Paulo [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2010.
15. Ceccato MGB, Acurcio FA, Bonolo PF, Rocha GM, Guimarães MDC. Compreensão de informações relativas ao tratamento anti-retroviral entre indivíduos infectados pelo HIV. *Cad Saúde Pública*. 2004;20(5):1388-1397.
16. Santos WJ, Drumond EF, Gomes AS, Corrêa CM, Freitas MIF. Barreiras e aspectos facilitadores da adesão à terapia antirretroviral em Belo Horizonte-MG. *Rev bras enferm*. [Internet]. 2011 Dec [cited 2017 Mar 25];64(6):1028-1037.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV: manual de bolso. Brasília: Ministério da Saúde; 2008. 244p.
18. Gross R, Yip B, Lo Re V 3rd, et al. A simple, dynamic measure of antiretroviral therapy adherence predicts failure to maintain HIV-1 suppression. *J Infect Dis*. 2006;194:1108-1114.
19. Polejack I, Seidl MF. Monitoramento e avaliação da adesão ao tratamento antirretroviral para HIV/ aids: desafios e possibilidades. *Cien Saud Col*. 2010;15(1):1201-1208.
20. Liu H, Golin CE, Miller LG, et al. A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. *Ann Intern Med*. 2001;134:968-977.
21. Rocha BS, Silveira MPT, Moraes CG, Kuchenbecker RS, Dal-Pizzol TS. Pharmaceutical interventions in antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2015;40:251-258.
22. Saberi P, Dong BJ, Johnson MO, Greenblatt, RM, Cocohoba JM. The impact of HIV clinical pharmacists on HIV treatment outcomes: a systematic review. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:297-322.
23. Correr, CJ, Otuki MF. A prática farmacêutica na farmácia comunitária. Porto Alegre: Artmed; 2013.
24. Nóbrega HV. Prescrições hospitalares de pacientes com HIV/AIDs: oportunidades de intervenção do farmacêutico. 2014. 97 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Saúde, Universidade de Brasília. Brasília. Dezembro de 2014.
25. Sociedad Americana de Farmacêuticos Hospitalarios. Técnicas básicas para el ejercicio de la Farmacia Clínica. Madrid: Bok Ed.; 1991. 363p.
26. Saavedra PA, Meiners MMA, Lopes LC, Silva EV, Silva DLM, Noronha EF, et al. Adverse drug reactions among patients admitted with infectious diseases at a Brazilian hospital. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49(6). DOI: 10.1590/0037-8682-0238-2016.
27. Silva EV, Saavedra PA. Informação sobre medicamentos. In: Carvalho FD, Capucho HC, Bisson MP, org. *Farmacêutico Hospitalar: Conhecimentos, habilidades e atitudes*. Barueri SP: Manole; 2014. 299p.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. – Brasília : Ministério da Saúde, 2018. 412 p.



Cuidado Farmacêutico no Tratamento das Hepatites B e C

Kátia Kodaira

Fernando Batain

Silvio Barberato Filho

Marcus Tolentino Silva

Fisiopatologia da hepatite B

A hepatite viral B é infecção potencialmente fatal e uma das maiores causas de transplantes hepáticos. O agente causador é denominado vírus da hepatite B (HBV) - um vírus de ácido desoxirribonucleico (DNA) de fita dupla, hepatotrófico, oncogênico, da família *Hepadnaviridae*^{1,2}.

O HBV apresenta dez genótipos distintos, identificados com letras de A a J, diferenciados entre si pela sequência de nucleotídeos do genoma, grau de patogenicidade e distribuição geográfica¹. No Brasil há predominância dos subgenótipos A1, A2, F2a e F4².

Os vírions de HBV são compostos de um envelope externo de lipoproteína, com antígenos de superfície (HBsAg). Dentro está o glicocapsídeo, constituído pela proteína do core ou núcleo (HBcAg) e pelo genoma viral. O antígeno HBeAg é secretado durante a replicação ativa e funciona como um marcador da atividade viral, mas sua função ainda é desconhecida^{1,2}.

Uma vez no organismo humano, o vírus liga-se aos receptores presentes na superfície dos hepatócitos e é internalizado com a perda de seu envelope. As partículas do núcleo viral migram para o núcleo celular e inicia-se então o processo de replicação do DNA viral^{2,3}. Dentro do núcleo celular, o vírus organiza-se em pequenos minicírculos de DNA covalentemente fechados (cccDNA) que mantêm a infecção intracelular e só desaparecem com a morte do hepatócito⁴.

O ciclo de replicação do HBV em si não destrói diretamente as células do fígado. Acredita-se que os linfócitos T citotóxicos, responsáveis pela resposta imune do hospedeiro, promovam a lise celular ao entrar em contato com os antígenos virais presentes nos hepatócitos infectados¹.

A transmissão do HBV ocorre por vias percutâneas ou permucosas. Destacam-se as transfusões de sangue, uso de seringas e agulhas contaminadas, alicates de unha, lâminas de barbear, relações sexuais desprotegidas, tatuagens e procedimen-

tos cirúrgicos ou odontológicos. Outra forma é a transmissão vertical, da mãe infectada para o filho durante a gestação, o parto ou a amamentação^{1,2}.

A maioria dos casos de hepatite B não apresenta sintomas e, por vezes, a doença é diagnosticada anos após a infecção. Apesar de incomuns, os sintomas mais frequentes são cansaço, tontura, enjoo e/ou vômitos, febre, dor abdominal, pele e olhos amarelados, urina escura e fezes claras^{2,5}.

A hepatite B evolui de duas formas: aguda ou crônica. Na aguda, a infecção tem curta duração e é assintomática na maior parte dos casos. A doença torna-se crônica após seis meses de duração, com a persistência do vírus ou presença do HBsAg identificados por testes sorológicos. A cronicidade da doença depende da idade na qual ocorre a infecção. As crianças são as mais afetadas, atingindo cerca de 90% dos infectados com menos de 1 ano de vida. Em adultos, entre 5% e 10% dos casos tornam-se crônicos^{2,5}.

Em indivíduos com hepatite B crônica, a doença pode progredir para cirrose hepática ou carcinoma hepatocelular (CHC)². Observou-se que a replicação viral persistente, a presença da cirrose, o genótipo tipo C do HBV, as mutações no gene do vírus, as coinfeções por vírus da imunodeficiência humana (HIV), o vírus da hepatite C (HCV) e o vírus da hepatite D (HDV) também podem afetar o curso natural da infecção pelo HBV^{2,6}.

Princípios gerais do tratamento da hepatite B

O tratamento da hepatite B tem como principal meta eliminar o antígeno HBsAg do hospedeiro. Entretanto, esse resultado dificilmente é alcançado por meio da terapêutica atual. Esse fato ocorre devido à presença de HBV em locais extra-hepáticos e do cccDNA dentro do núcleo dos hepatócitos, mesmo em pessoas com marcadores sorológicos de infecção ausentes, o que representa risco permanente de reativação da infecção^{1,2,7}.

A terapia medicamentosa, principalmente na hepatite crônica, visa proporcionar qualidade de vida e aumento da sobrevida dos indivíduos infectados. Assim, espera-se o restabelecimento imunológico do doente e respostas efetivas como: supressão significativa da replicação contínua do HBV; redução e manutenção dos níveis séricos da carga viral (DNA-HBV) a ponto de tornarem-se indetectáveis; remissão bioquímica da alanina aminotransferase (ALT) aos valores padrões; melhora histológica e prevenção da progressão para cirrose e CHC⁶.

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) atualizou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para hepatite B e coinfeções, por meio da Portaria da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos nº 43, de 7 de dezembro de 2016. O documento estabelece critérios baseados em evidências científicas quanto ao diagnóstico, exames, tratamento preconizado, posologias recomendadas e seguimento clínico do paciente, e é considerado referência para o tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS)⁸.

■ Tratamento da hepatite B aguda

Geralmente, na infecção aguda por HBV são necessários apenas os cuidados de suporte. Recomendações como repouso, não consumir bebidas alcoólicas, alimentos e/ou medicamentos que possam afetar o fígado devem ser seguidas².

Cerca de 90% dos adultos com infecção aguda recuperam-se espontaneamente, por meio da soroconversão com desenvolvimento de anticorpos anti-hepatite B (anti-HBs), sem necessidade de tratamento antiviral. Pequena proporção de pacientes pode desenvolver hepatite B aguda grave^{1,6}.

Casos de insuficiência hepática fulminante em decorrência da hepatite B aguda devem ser avaliados para transplante devido ao alto risco de mortalidade¹.

■ Tratamento da hepatite B crônica

O tratamento e a conduta terapêutica devem ser baseados em aspectos como: características individuais e familiares; quadro clínico atual; perfil sorológico (HBeAg positivo ou negativo); níveis elevados de ALT; níveis de carga viral detectável; e histologia hepática^{6,9}.

A escolha da terapêutica parece não ter nenhuma relação com as diferentes genotipagens existentes para o HBV. Por outro lado, os antígenos do vírus da hepatite B são importantes marcadores das diferentes fases evolutivas da doença, e a presença destes pode orientar o tratamento mais apropriado para cada fase e determinar a suspensão do mesmo².

A última atualização do PCDT de hepatite B trouxe mudanças em relação à terapia medicamentosa. Optou-se por não recomendar os medicamentos alfapinterferona e adefovir devido a questões relacionadas à segurança, posologia, custo, abrangência de pacientes tratados e efetividade do tratamento. Incluiu-se alfapecginterferona e ampliou-se a recomendação de uso de entecavir e tenofovir, análogos de nucleosídeos/nucleotídeos de maior eficácia e barreira genética².

Portanto, de acordo com as diretrizes do MS, duas classes de antivirais são recomendadas e estão disponíveis no SUS para o tratamento da hepatite B crônica: alfapecginterferonas 2a e 2b; e os análogos nucleosídeos/nucleotídeos entecavir e tenofovir². Esses medicamentos estão indicados para a monoterapia de primeira linha em pacientes virgens de tratamento^{1,2}.

Tratamento com interferonas

As interferonas (IFN) são uma família de proteínas, produzidas por células nucleadas, que possuem atividade antiviral, antiproliferativa e de regulação imunológica. As IFN interagem com as células por meio de receptores de alta afinidade da superfície celular. Após a ativação, podem ser detectados múltiplos efeitos, como a indução da transcrição genética. A interferona inibe o crescimento celular, altera o estado da diferenciação celular, interfere na expressão de oncogenes, altera a expressão do antígeno de superfície celular, aumenta a atividade fagocitária dos ma-

crófagos e aumenta a citotoxicidade dos linfócitos pelas células-alvo¹⁰. As IFN estão divididas em três tipos principais (I, II e III), de acordo com o receptor com o qual interagem no organismo. Destacam-se os subtipos alfa e beta¹¹. Inicialmente considerado tratamento padrão para a hepatite B, as IFN convencionais foram substituídas pelas interferonas peguiliadas. O processo de peguilação desenvolveu moléculas da proteína ligadas covalentemente ao polietilenoglicol, conhecidas como alfapeginterferonas (PEG-IFN alfa). Essa técnica aumentou o tamanho da IFN convencional, prolongando a meia-vida do medicamento no organismo¹². As principais vantagens das PEG-IFN alfa são a diminuição da frequência de dosagem de 3 para 1 vez por semana, a ausência de resistência viral e a manutenção da resposta virológica no pós-tratamento, com possível eliminação do HBsAg em pacientes que alcançam níveis de DNA-HBV indetectável^{6,12}.

O Quadro 7.1 mostra as características das alfapeginterferonas 2a e 2b, recomendadas para o tratamento da hepatite B crônica. Ambas são administradas por via subcutânea, uma vez por semana^{13,14}.

O tempo máximo de tratamento é de 48 semanas e estão indicadas para doentes HBeAg positivos⁶. Após esse período, se não houver soroconversão do anti-HBs, a prorrogação ou repetição da terapêutica com alfapeginterferona é desaconselhada. O tratamento deve ser interrompido e substituído por tenofovir ou entecavir².

Também deve ser evitada a terapia combinada de alfapeginterferona e análogos nucleotídeos/nucleosídeos, por existirem poucos dados de segurança e eficácia desta associação⁶.

Tratamento com análogos nucleotídeos/nucleosídeos

O Quadro 7.1 mostra as características dos análogos nucleosídeos/nucleotídeos recomendados para o tratamento da hepatite B crônica. Destacam-se:

- Tenofovir

Fumarato de tenofovir desopoxila é um análogo da adenosina-5'-monofosfato. Uma vez dentro da célula, é convertido em tenofovir, via hidrólise. Em seguida é fosforilado transformando-se na substância ativa, difosfato de tenofovir - inibidor nucleotídeo da transcriptase reversa. Atua interferindo na DNA polimerase dependente do RNA do vírus, comprometendo a replicação viral¹⁰.

Este medicamento é um potente inibidor do HBV, com baixas taxas de resistência em relação às mutações e pode ser considerado a primeira linha de tratamento para pacientes com hepatite B crônica. Reduz a necessidade de substituição da terapêutica e pode ser utilizado em terapias a longo prazo, por tempo indeterminado^{6,15,16}.

Apesar de bem tolerado, seu uso é contraindicado em portadores de doença renal crônica e doenças ósseas, por estar associado à toxicidade renal e desmineralização óssea².

- Entecavir

Entecavir é fosforilado intracelularmente em guanosina trifosfato, que compete com os substratos naturais para inibir a polimerase viral da hepatite B. A inibição da enzima bloqueia a atividade da transcriptase reversa e, por esse meio, reduz a síntese viral de DNA¹⁰.

Análogo de nucleosídeo, este antiviral é usado como monoterapia em pacientes com hepatite B crônica nunca antes tratados e/ou portadores de cirrose; e também em situações nas quais o tratamento com tenofovir está contraindicado ou na presença de alteração da função renal em decorrência do uso de tenofovir².

Pacientes com hepatite B crônica em tratamento com imunossupressores ou quimioterapia devem considerar entecavir como medicamento de primeira linha².

A eficácia de entecavir é reduzida em pacientes previamente tratados com análogos de nucleosídeos (lamivudina e telbivudina) que desenvolveram resistência. Assim, seu uso deve ser evitado neste grupo⁶.

■ Fisiopatologia da hepatite C

A hepatite viral C é infecção de elevado impacto na saúde pública. Afeta mais de 185 milhões de pessoas no mundo e é considerada uma das maiores causas de transplantes hepáticos¹⁷.

O agente causador é denominado vírus da hepatite C (HCV) - um vírus de ácido ribonucleico (RNA-HCV) de fita simples de sentido positivo (usado diretamente como mRNA na síntese proteica), envelopado, hepatotrófico, da família *Flaviviridae*¹⁸. Durante sua replicação, ocorre a codificação de dez proteínas estruturais (do capsídeo e envelope viral) e proteínas não estruturais (necessárias para a replicação viral). NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B são as proteínas não estruturais essenciais para a replicação do RNA viral¹⁹.

O vírus tem grande heterogeneidade genética, apresenta seis genótipos distintos, identificados por números de 1 a 6, e mais de 50 subtipos diferentes²⁰. No Brasil são predominantes os genótipos 1, 2 e 3²¹.

Diferentemente da hepatite B, na qual a presença de antígenos funciona como marcador da infecção, na hepatite C a determinação do RNA-HCV é o marcador, já que os anticorpos (anti-HCV) surgem apenas 4 a 20 semanas após o contágio²².

A transmissão do HCV ocorre por exposição sanguínea percutânea. As principais causas são: compartilhamento de seringas injetáveis por usuários de drogas; práticas inseguras de aplicação de injetáveis durante tratamentos médicos; transfusão de sangue e hemoderivados não testados para HCV. Também foram relatados casos de infecção por uso de alicates de unha, agulhas de tatuagem e materiais odontológicos contaminados que não obedeceram às normas de biossegurança (esterilização). Raramente pode ser transmitido por relação sexual ou por transmissão vertical, da mãe para o bebê^{18,23}.

O vírus não é transmitido através do leite materno, alimentos, água ou por contato casual, como abraços, beijos e compartilhamento de alimentos ou bebidas com uma pessoa infectada²⁴.

A maioria dos casos de hepatite C é assintomática. Os sintomas são inespecíficos e autolimitados, dificultando seu diagnóstico na fase inicial (17). Os mais comuns são cansaço, tontura, enjoo e/ou vômitos, febre, dor abdominal, pele e olhos amarelados, urina escura e fezes claras²⁵.

A doença pode evoluir de duas formas: aguda e crônica. Na aguda, pessoas infectadas geralmente têm desenvolvimento subclínico, assintomático e anictérico. A ausência de antígenos também dificulta o diagnóstico da hepatite C logo após a contaminação. Além dos sintomas referidos, o aumento da enzima alanina aminotransferase (ALT) e a presença do RNA-HCV são sinais da infecção^{17,18}.

Cerca de 45% dos casos agudos em pessoas jovens e saudáveis, desenvolvem resposta imune mediada por células e anticorpos, promovendo a erradicação espontânea do vírus^{18,23}.

Por se tratar de doença silenciosa e lenta, aproximadamente 80% dos indivíduos infectados não eliminam o vírus e evoluem para a cronicidade após um período de seis meses²⁵. A fase crônica apresenta amplo espectro clínico: de evolução insidiosa e assintomática, com elevação intermitente dos níveis séricos de ALT, até hepatite crônica intensamente ativa, no qual 20% dos casos podem progredir para cirrose, e de 1% a 5% para CHC¹⁷.

Princípios gerais do tratamento da hepatite C

A meta principal do tratamento da hepatite C é eliminar ou estabilizar a progressão do vírus, e assim aumentar a expectativa e a qualidade de vida do paciente. Também se espera melhorar a histologia hepática, controlar os sinais e sintomas, diminuir a incidência de complicações associadas à hepatite e prevenir progressão da infecção como cirrose, CHC e óbito^{17,18}.

Algumas recomendações relevantes são consideradas antes do início da terapêutica medicamentosa como: estabelecer a relação causal entre a infecção por HCV e a doença hepática; avaliar comorbidades e progressão da doença para um manejo adequado da terapia; avaliar a gravidade da doença; e identificar doentes com cirrose para adaptação do tratamento²⁶.

Além disso, outro desfecho positivo importante é a resposta virológica sustentada (RVS), definida como nível indetectável de RNA-HCV no soro, em 12 semanas (RVS12) ou 24 semanas (RVS24) dependendo da terapia escolhida, após conclusão do tratamento. Indivíduos que alcançam valores aceitáveis de RVS são considerados curados da hepatite C. Geralmente ocorre em doentes que não evoluíram para a cirrose²⁶.

No Brasil, o MS atualizou recentemente o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para hepatite viral C crônica e coinfeções, por meio da Portaria da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos nº 13, de 13 de março de 2018²⁷. O novo PCDT inclui recentes indicações terapêuticas, ampliando a indicação do tratamento para todos os pacientes, independente do estadiamento da doença²⁷. Assim como para a hepatite B, o documento segue critérios baseados em evidências científicas e é referência para o tratamento no SUS.

Cabe mencionar que o MS submeteu à consulta pública, em novembro de 2018, uma nova versão do PCDT para hepatite C e coinfeções (http://conitec.gov.br/imagens/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_PCDT_HepatiteC-_CP68_2018.pdf).

■ Tratamento da hepatite C aguda

Na infecção aguda por HCV, uma medida importante incorporada na prática clínica é o diagnóstico precoce¹⁷. Recomenda-se acompanhar o paciente e monitorar a possível eliminação espontânea do vírus por no mínimo seis meses, antes da terapia medicamentosa. Se houver a eliminação espontânea, o tratamento antiviral é descartado¹⁸.

Os tratamentos sempre devem ser considerados, nos casos de hepatite C aguda. O objetivo é reduzir o risco de progressão para hepatite crônica e uma importante medida de controle de disseminação da doença. Antes de iniciar o tratamento, alguns critérios devem ser observados, tanto para pacientes sintomáticos quanto assintomáticos²⁷:

- Realizar exame RNA-HCV quantitativo em casos de suspeita clínica de infecção aguda;
- Repetir RNA-HCV quantitativo na semana 4 após o primeiro exame;
 - a) Se redução de carga viral $< 2\log_{10}$, iniciar tratamento;
 - b) Se redução de carga viral $> 2\log_{10}$, reavaliar na 12ª semana, antes de iniciar tratamento. Após reavaliação, se carga viral ainda presente, deve-se iniciar tratamento. Se carga viral do RNA-HCV for inferior a 12 UI, recomendado somente monitorização da carga viral na 24ª semana e 48ª semana do acompanhamento para confirmação da eliminação espontânea. Não há necessidade de tratamento medicamentoso.
 - c) Para aqueles pacientes que iniciaram tratamento, deve-se seguir as mesmas recomendações terapêuticas de pacientes com hepatite C crônica.

■ Tratamento da hepatite C crônica

Esta atualização do PCDT de hepatite C trouxe mudanças em relação à terapia medicamentosa disponível no SUS. Além de sofosbuvir (análogo nucleotídico que inibe a polimerase do HCV), simeprevir (inibidor de protease de segunda geração) e daclatasvir (inibidor da NS5A), novos medicamentos foram incluídos no esquema terapêutico da hepatite C: combinação de ledipasvir (inibidor da NS5A) e sofosbuvir; combinação de elbasvir (inibidor NS5A) e grazoprevir, (inibidor de protease NS3/4A); combinação de ombitasvir (inibidor da NS5A), veruprevir (inibidor de protease NS3/4A), ritonavir (potencializador farmacocinético) e dasabuvir (inibidor não nucleosídico da polimerase NS5B)²⁷.

Esses medicamentos atuam diretamente no HCV, conhecidos como agentes antivirais de ação direta (DAA), interrompem a replicação viral e trazem vantagens como facilidade posológica, tratamento por menor período de tempo e efeitos adversos reduzidos, entre outros¹⁷.

Além dos DAA, estão incluídos no protocolo alfapecinterferona 2a (vide hepatite B) e ribavirina²⁷. O Quadro 7.2 mostra as características dos medicamentos recomendados para o tratamento da hepatite C crônica.

Tratamento com agentes antivirais de ação direta (DAA)

- Daclatasvir

Inibidor de NS5A, proteína multifuncional que é um componente essencial do complexo de replicação do HCV. Liga-se com a terminação N no Domínio 1 da proteína, o que pode causar distorções estruturais que interferem nas funções de NS5A, inibir a replicação do RNA viral e desestabilizar a formação das membranas de novos vírions^{28,29}.

Daclatasvir é um DAA com atividade contra HCV e não deve ser administrado como monoterapia²⁸.

- Sofosbuvir

Análogo nucleotídeo, que sofre ativação metabólica no fígado e é convertido em análogo farmacologicamente ativo. Sua estrutura imita o nucleotídeo fisiológico e bloqueia competitivamente a polimerase NS5B do HCV. Liga-se ao local ativo e inibe a síntese do RNA-HCV causando a terminação precoce da cadeia. O fármaco exerce potente atividade antiviral contra os genótipos 1 a 6 do HCV^{19,30}.

Sofosbuvir é um DAA com atividade contra HCV e demonstrou alta eficácia em combinação com outros fármacos, associados ou não com alfapecinterferona. Esse medicamento é de especial interesse entre os fármacos antivirais, devido à sua elevada potência, baixos efeitos secundários, administração oral e elevada barreira à resistência¹⁹.

- Simeprevir

Inibidor de protease NS3/4A do VHC, a qual é essencial para a replicação viral. Bloqueia a clivagem enzimática da protease NS3/NS4A da poliproteína C-terminal do vírus em proteínas discretas não estruturais. Desta forma previne a replicação viral nas células hepáticas infectadas³⁰.

Simeprevir é um DAA com atividade contra HCV e não deve ser administrado como monoterapia; somente associado com alfapecinterferona e ribavirina^{31,32,33}.

- Ombitasvir-veruprevir-ritonavir + dasabuvir

Ombitasvir (inibidor de NS5A) e veruprevir (inibidor de protease NS3/4A), dois agentes DAA com atividade contra HCV, foram combinados com ritonavir (potencializador farmacocinético sem atividade sobre o HCV) em uma mesma formulação. O dasabuvir, inibidor não nucleosídeo da polimerase NS5B, também um DAA, deve ser coadministrado à associação de ombitasvir-veruprevir-ritonavir³².

Essa combinação dos três agentes DAA, de mecanismos distintos, tem por finalidade aumentar a sinergia de ação e atingir o vírus em múltiplas etapas no ciclo de vida viral³².

- Ledipasvir-sofosbuvir

Ledipasvir, inibidor de NS5A, é um DAA com atividade contra HCV. Associado ao sofosbuvir, análogo nucleotídeo que inibe a polimerase NS5B, na mesma formulação, atuam em conjunto bloqueando duas proteínas diferentes do HCV, permitindo que a infecção seja permanentemente eliminada do organismo³³.

- Elbasvir-grazoprevir

Elbasvir (inibidor de NS5A) e grazoprevir (inibidor de protease NS3/4A), dois DAA com mecanismos de ação distintos e sem sobreposição de perfis de resistência, foram combinados na mesma formulação com o objetivo de atingir o HCV em diferentes etapas no ciclo de vida viral³⁴.

Tratamento com ribavirina

Ribavirina é um análogo nucleosídeo de guanosina com atividade antiviral de amplo espectro contra o DNA e o RNA viral. Seu mecanismo de ação, apesar de anos de estudo, ainda não está totalmente elucidado³⁵.

Esse medicamento é indicado para o tratamento da hepatite C crônica, associado com alfapeginterferona e/ou um DAA. Ressalta-se a necessidade de investigação prévia de intolerância ou risco de eventos adversos²⁷.

Tratamento conforme genótipo do HCV

A determinação dos genótipos do HCV e seus subtipos tem relevância em relação ao tratamento antiviral da hepatite C crônica. Diferenças sutis nos subtipos auxiliam na escolha do esquema terapêutico (medicamento e dose), resposta esperada e tempo de tratamento¹⁸.

O PCDT para hepatite C traz recomendações terapêuticas de acordo com o genótipo, as comorbidades associadas e/ou a progressão da doença. As modalidades foram definidas conforme evidências científicas encontradas em estudos de referência²⁷. Os esquemas terapêuticos, para cada genótipo do HCV, encontram-se disponíveis no site da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) em http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_HepatiteC_2018.pdf

Componente especializado da assistência farmacêutica

Os medicamentos recomendados pelos PCDT, tanto para o tratamento da hepatite B quanto para a C crônica fazem parte do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). Sua principal característica é a garantia da integralidade do tratamento medicamentoso para todas as doenças, no âmbito do SUS.

Todos estão contemplados no Grupo 1A, cujo financiamento está sob a responsabilidade exclusiva do MS. É constituído por medicamentos que representam elevado impacto financeiro; por aqueles indicados para doenças mais complexas; para os casos de refratariedade ou intolerância à primeira e/ou à segunda linha de tratamento; e por aqueles que se incluem em ações de desenvolvimento produtivo no complexo industrial da saúde³⁶.

O fornecimento dos medicamentos deve obedecer aos critérios de diagnóstico, indicação de tratamento, inclusão e exclusão de pacientes, esquemas terapêuticos, monitoramento, acompanhamento e demais parâmetros contidos no PCDT, mediante apresentação da documentação necessária³⁶.

Cuidado farmacêutico

A Figura 7.1 apresenta os aspectos mais importantes na atenção continuada em pacientes portadores da Hepatite B e C. Destaca-se a essencialidade do uso de medicamentos nos estágios finais. Intervenções educacionais direcionadas ao paciente aumentam a completude ao tratamento e, conseqüentemente, a remissão e cura. Serviços que ofereçam apoio psicológico, abandono de drogas injetáveis e ambulatorios de tratamento aumentam a retirada dos medicamentos, adesão e cura, quando comparados ao manejo usual.

Os medicamentos utilizados para o tratamento das hepatites induzem reações adversas que dificultam a adesão ao tratamento. Assim, é fundamental organizar uma equipe multidisciplinar que seja responsável pelo acompanhamento.

O Ministério da Saúde aponta as seguintes atribuições da equipe:

- Apoiar e orientar todos os pacientes;
- Garantir a continuidade do cuidado desde o encaminhamento inicial e durante o tratamento;
- Preparar o paciente para possíveis efeitos negativos do tratamento e apoiá-lo ao longo do que pode ser um período desafiador;
- Trabalhar em conjunto com instituições que atendem pessoas que usam drogas e álcool e com as instituições que promovem o cuidado à saúde da população em situação de rua, com clínicos gerais e equipes de saúde mental, quando necessário;
- Oferecer alternativas diversificadas de atendimento, flexibilidade de horário e cuidado multidisciplinar;
- Estabelecer fluxo diferenciado para pessoas com maiores dificuldades;
- Ofertar esquemas personalizados da administração dos medicamentos, adaptados à rotina e hábitos de vida de cada pessoa.

Existem recomendações universais quanto à interrupção do tratamento:

- Ocorrência de eventos adversos importantes;
- Ausência de adesão ao tratamento;
- Identificação de situação que contraindique o tratamento (ex.: gestação)
- Identificação de situação que demande substituição do tratamento

Ressalta-se que a educação dos pacientes é fator facilitador da adesão. Portanto, é a equipe técnica que deve adaptar o discurso aos padrões de atendimento para compreensão do paciente. Também é necessário avaliar, antes do tratamento, condições clínicas, psiquiátricas e sociais. Devido a isso, para avaliar a adesão, recomenda-se utilizar técnicas diversificadas e adaptadas às necessidades do usuário.

O Formulário 7.1 apresenta uma adaptação do instrumento CEAT-VIH (*Cuestionario para la Evaluación de la Adhesión al Tratamiento Antiretroviral*), o qual pode ser utilizado para mensurar adesão ao tratamento dos pacientes com hepatites.

<p>Quadro 7.1</p> <p>Características dos medicamentos utilizados no tratamento da hepatite B</p>		
	Alfapeginterferona 2a	Alfapeginterferona 2b
Apresentações ^{13,14}	Seringa preenchida com solução injetável, dose única de 180 mcg de alfapeginterferona 2a (40 KD) em 0,5 mL.	Pó liofilizado para injeção <ul style="list-style-type: none"> • 80 mcg/0,5 mL frasco-ampola + diluente próprio • 100 mcg/0,5 mL frasco-ampola + diluente próprio • 120 mcg/0,5 mL frasco-ampola + diluente próprio
Esquemas de administração ^{10,13,14}	Recomendação: 180 mcg/semana (pacientes virgens de tratamento) Aplicação via subcutânea (abdômen e coxa)	Recomendação: 1,5 mcg/kg/semana (48 semanas) Aplicação via subcutânea (coxa, abdômen, superfície externa do braço)
Precauções ^{13,14,37}	Antes do início do tratamento, recomenda-se que todos os pacientes sejam submetidos a testes laboratoriais padrão. Após o início da terapia, esses testes devem ser realizados periodicamente a intervalos regulares. Febre durante o tratamento pode ser sinal de infecção e necessita investigação clínica.	<ul style="list-style-type: none"> • Antes do início do tratamento, recomenda-se que todos os pacientes sejam submetidos a testes laboratoriais padrão. Os exames devem ser repetidos na 2ª e 4ª semanas da terapia e periodicamente durante o tratamento.
Contraindicações ^{13,14,37}	Menores de 3 anos de idade, neonatos e grávidas e parceiros masculinos de mulheres que estejam grávidas. Hipersensibilidade às alfainterferonas, produtos derivados de <i>Escherichia coli</i> , polietilenoglicol ou a qualquer componente do produto. Hepatite autoimune, cirrose descompensada ou pacientes cirróticos co-infectados HCV-HIV com valor ≥ 6 na classificação de gravidade de Child-Pugh, exceto se devido somente à hiperbilirrubinemia indireta causada por medicamentos como atazanavir e indinavir.	Pessoas com hipersensibilidade à substância ativa, a qualquer interferona ou a qualquer um dos excipientes. Risco de gravidez: este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas. O tratamento com alfapeginterferona 2b em combinação com ribavirina não deve ser iniciado antes de um exame comprovando a não existência de gravidez. Pacientes com hepatite autoimune ou histórico de doença autoimune. Pacientes com hepatopatia descompensada. Pacientes com depuração de creatinina < 50 mL/min, quando utilizado em combinação com a ribavirina. Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos. Este medicamento é contraindicado para uso por homens cujas parceiras estão grávidas.
Categoria de risco na gravidez (FDA) ¹⁰	Risco C	Risco C

Continua >>

>> Continuação

<p>Quadro 7.1</p> <p>Características dos medicamentos utilizados no tratamento da hepatite B</p>		
	Alfapecinterferona 2a	Alfapecinterferona 2b
Efeitos adversos ^{10,13,14,37}	Distúrbios autoimunes, psoríase, distúrbios da tireoide ou diabetes melitos, depressão, diminuição da visão, insuficiência cardíaca e distúrbios na função hepática	Cefaleia, mialgia, inflamação/dor no local da aplicação, fadiga, calafrios, febre, depressão, artralgia, náuseas, alopecia, dor músculo-esquelética, irritabilidade, sintomas semelhantes à gripe, insônia, diarreia, dor abdominal, astenia, faringite, perda de peso, anorexia, ansiedade, dificuldade de concentração, tontura
Interação medicamentosa ^{10,13,14,37}	Concentrações de teofilina no sangue devem ser monitoradas e devem ser feitos ajustes apropriados na dose de teofilina para pacientes que recebem terapia concomitante de teofilina e alfapecinterferona. Pacientes que utilizam metadona devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de toxicidade por esse medicamento	Recomenda-se cautela na coadministração de teofilina, tioridazina, antipirina e varfarina pois podem ocorrer aumento das concentrações sanguíneas das mesmas. Administração de zidovudina em combinação com interferonas promove aumento do efeito supressor na função da medula óssea e agravamento da redução das células sanguíneas, como os leucócitos. Terapia imunossupressora associada a interferona promove redução do efeito imunossupressor em pacientes transplantados

<p>Quadro 7.1 (2ª parte)</p> <p>Características dos medicamentos utilizados no tratamento da hepatite B</p>		
	Tenofovir	Entecavir
Apresentações ^{10,38}	Comprimidos de 300 mg	Comprimidos de 0,5 mg
Esquemas de administração ^{10,38}	Recomendação: 300 mg/dia por via oral	Recomendação: para paciente que nunca recebeu tratamento com nucleosídeo: 0,5 mg/dia por via oral; viremia resistente à lamivudina (ou mutações conhecidas resistentes à lamivudina): 1 mg/dia por via oral

Continua >>

>> Continuação

<p>Quadro 7.1 (2ª parte) Características dos medicamentos utilizados no tratamento da hepatite B</p>		
	Tenofovir	Entecavir
Precauções ^{10,38-41}	<p>Usar com cautela nos casos de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatores de risco para doenças hepáticas (risco de acidose láctica e hepatomegalia com esteatose). • Fatores de risco de osteopenia ou osteoporose (tenofovir aumenta o risco de redução da densidade mineral óssea). • Insuficiência renal grave. • Evitar o uso concomitante de outros fármacos nefrotóxicos. • Associação com didanosina em terapia inicial (não é recomendada devido a possível falha na resposta terapêutica). • Lactação. • Risco de exacerbação da infecção pelo vírus da hepatite B após interrupção do tratamento com tenofovir. 	<p>Risco de acidose láctica e hepatomegalia com esteatose severa (incluindo casos fatais). Pode ocorrer em casos de descontinuação do tratamento a exacerbação aguda grave da hepatite B. Recomenda-se monitorar a função hepática por pelo menos um mês após a interrupção da terapia. Usar com cautela em pacientes com insuficiência renal ou pacientes recebendo terapia concomitante que reduz a função renal. É necessário o ajuste de dose depuração de creatinina < 50 mL/min. Pode ocorrer resistência cruzada em pacientes previamente tratados com lamivudina</p>
Contraindicações ^{10,38-40}	Reação de hipersensibilidade ao tenofovir ou componentes de sua fórmula	Reação de hipersensibilidade ao entecavir ou componentes de sua fórmula
Categoria de risco na gravidez (FDA) ¹⁰	Risco B	Risco C
Efeitos adversos ^{10,38,41,42}	<p>Náusea, vômitos, dor abdominal, diarreia, flatulência, dispepsia, anorexia.</p> <p>Pancreatite, hepatotoxicidade (acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose).</p> <p>Dispneia, tosse.</p> <p>Nefrotoxicidade, diabetes insípido nefrogênico, insuficiência renal, efeito nos túbulos proximais renais (incluindo Síndrome de Falconi), proteinúria, poliúria.</p> <p>Cefaleia, depressão, insônia, fadiga, tontura, neuropatia periférica, convulsões.</p> <p>Mialgia, hipertonia, rabdomiólise, astenia e artralgia.</p> <p>Osteopenia.</p> <p>Sudorese, exantema, urticária e febre.</p> <p>Lipodistrofia, hipofosfatemia, distúrbios sanguíneos, incluindo anemia, neutropenia e trombocitopenia.</p> <p>Síndrome da reconstituição imune</p>	<p>Edema periférico</p> <p>Pirexia, dor de cabeça, fadiga, tontura.</p> <p>Ascite, encefalopatia, aumento da bilirrubina, aumento da ALT.</p> <p>Aumento da lipase e amilase, diarreia, dispepsia, náusea.</p> <p>Hiperglicemia.</p> <p>Hematúria, glicosúria, aumento da creatinina.</p> <p>Infecção do trato respiratório superior</p> <p>Em menos de 1%: alopecia, reação anafilactoide, hepatomegalia, hipoalbuminemia, insônia, acidose láctica, rash cutâneo, insuficiência renal, sonolência, trombocitopenia, vômitos.</p>

Continua >>

>> Continuação

<p>Quadro 7.1 (2ª parte)</p> <p>Características dos medicamentos utilizados no tratamento da hepatite B</p>		
	Tenofovir	Entecavir
Interação medicamentosa ^{10,38}	<p>Didanosina: aumento das concentrações plasmáticas da didanosina, elevando o risco de toxicidade (neuropatia, diarreia, pancreatite, acidose láctica grave). Ajustar a dose de didanosina de acordo com a depuração da creatinina endógena.</p> <p>Lopinavir: aumento da biodisponibilidade de tenofovir. Acompanhar os pacientes para o surgimento de sinais e sintomas de toxicidade, incluindo hepática ou renal.</p> <p>Ritonavir: aumento da biodisponibilidade de tenofovir. Monitorar os marcadores de integridade óssea bem como as concentrações séricas das aminotransferases. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de toxicidade renal ou hepática.</p> <p>Tipranavir: redução da concentração plasmática de tipranavir. Monitorar pacientes quanto à perda de eficácia e realizar, se possível, o monitoramento das concentrações de tipranavir.</p>	<p>Deve-se evitar o uso concomitante com outros medicamentos por falta de informações sobre interações. Os níveis de entecavir podem ser aumentados na presença de ganciclovir, valganciclovir ou ribavirina.</p> <p>Alimentos diminuem a absorção de entecavir. Aconselha-se administrar o medicamento duas horas antes ou duas horas após a refeição.</p>

<p>Quadro 7.2</p> <p>Características dos Medicamentos Utilizados no Tratamento da Hepatite C</p>				
	sofosbuvir	daclatasvir	simeprevir	
Apresentação ^{28,31,43}	Comprimido de 400 mg	Comprimido de 60 mg	Cápsula de 150 mg	
Esquema de administração ^{28,31,43,44}	<i>Adultos:</i> 400 mg uma vez ao dia (com ou sem comida) em associação com outro antirretroviral	<i>Adultos:</i> 60 mg uma vez ao dia (com ou sem comida) em associação com outro antirretroviral	<i>Adultos:</i> 150 mg uma vez ao dia (com comida) em associação com outro antirretroviral	
Precauções ^{31,44,46}	Não tomar mais do que 400 mg/dia. Usar sempre em terapia associada. Utilizar dois métodos contraceptivos nos casos de pacientes e parceiros que podem engravidar. Bradicardia sintomática pode ser fatal em caso de uso concomitante com amiodarona, monitorar a frequência cardíaca quando não houver outra alternativa de tratamento para o HCV. Interações medicamentosas podem resultar em perda de efeito terapêutico e possível desenvolvimento de resistência ao daclatasvir, requerem ajustes de dosagem dos fármacos concomitantes ou daclatasvir e levam a reações adversas de exposições aumentadas de medicamentos concomitantes ou daclatasvir.	Usar sempre em terapia associada. Usar dois métodos contraceptivos nos casos de pacientes e parceiros que podem engravidar. Bradicardia sintomática que pode ser fatal, em caso de uso concomitante com amiodarona, monitorar a frequência cardíaca quando não houver outra alternativa de tratamento para o HCV. Interações medicamentosas podem resultar em perda de efeito terapêutico e possível desenvolvimento de resistência ao daclatasvir, requerem ajustes de dosagem dos fármacos concomitantes ou daclatasvir e levam a reações adversas de exposições aumentadas de medicamentos concomitantes ou daclatasvir.	Usar sempre em terapia associada. Usar dois métodos contraceptivos nos casos de pacientes e parceiros que podem engravidar. Bradicardia sintomática que pode ser fatal, em caso de uso concomitante com amiodarona, monitorar a frequência cardíaca quando não houver outra alternativa de tratamento para o HCV. Fazer uso de protetor solar devido à possibilidade de reações de fotossensibilidade graves e sensibilidade com o uso de sulfonamidas. Monitorar a função hepática devido à possibilidade de insuficiência e descompensação hepática e hiperbilirrubinemia. Descendentes do leste asiático devem ter cuidado maior devido ao aumento no risco de reações adversas com erupções cutâneas e fotossensibilidade.	
Contraindicações ^{31,44,46}	Uso como monoterapia. Uso em conjunto com ribavirina está contraindicado em mulheres que estão ou podem engravidar e em parceiros masculinos de mulheres grávidas	Uso como monoterapia. Uso em conjunto com ribavirina está contraindicado em mulheres que estão ou podem engravidar e em parceiros masculinos de mulheres grávidas. Uso concomitante com fortes indutores enzimáticos do CYP3A4 (ex.: carbamazepina, fenitoína, rifampicina, erva de São João)	Uso como monoterapia. Uso em conjunto com ribavirina e alfa interferona está contraindicado em mulheres que estão ou podem engravidar e em parceiros masculinos de mulheres grávidas	

Continua >

> > Continuação

<p>Características dos Medicamentos Utilizados no Tratamento da Hepatite C</p> <p>Quadro 7.2</p>				
	sofosbuvir	daclatasvir	simeprevir	
Categoria de risco na gravidez (FDA) ⁴⁴	Risco B.	Risco fetal não pode ser descartado.	Risco C.	
Efeitos adversos ^{31,45,46}	<p><i>Graves:</i> pancitopenia, depressão grave, ideias suicidas, suicídio, aumento dos níveis de bilirrubina, reativação do vírus da hepatite B, insuficiência hepática.</p> <p><i>Comuns:</i> fadiga, dor de cabeça, náusea, insônia, diarreia, anemia.</p>	<p><i>Graves:</i> bradiarritmia, reativação do vírus da hepatite B, insuficiência hepática.</p> <p><i>Comuns:</i> Dor de cabeça, fadiga, náusea, diarreia, dor abdominal, artralgia, insônia, sonolência, tonturas, anemia, erupção cutânea.</p>	<p><i>Graves:</i> reativação do vírus da hepatite B, insuficiência hepática, fotossensibilidade e erupções cutâneas grau 3</p> <p><i>Comuns:</i> Dor de cabeça, fadiga, náusea, diarreia, insônia, sonolência, tonturas, prurido, dispneia, mialgia, hiperbilirrubinemia.</p>	
Interação medicamentosa ^{31,45,46}	<p><i>Importante:</i> amiodarona, anticonvulsivantes, rifampicina, rifabutina, erva de São João, tipranavir, topotecano, indutores fortes ou moderados de CYP3A4, CYP2C8 ou CYP2B6, indutores da glicoproteína P.</p>	<p><i>Contraindicado:</i> fortes indutores enzimáticos da CYP3A4 tais como: carbamazepina, fenitoína, rifampicina, erva de São João, mitotano.</p> <p><i>Importante:</i> Amiodarona, digoxina, anticonvulsivantes, antifúngicos azólicos, atazanavir, corticosteroides, dabigatrana, efavirenz, etravirina, antibióticos macrolídeos, inibidores potentes e moderados da CYP3A4.</p>	<p><i>Importante:</i> antiarrítmicos, anticonvulsivantes, antifúngicos azólicos, antimicobacterianos, atazanavir, bloqueadores do canal de cálcio, cisaprida, corticosteroides, darunavir, digoxina, efavirenz, etravirina, fosamprenavir, inibidores da HMG-CoA redutase, imunossuppressores, lopinavir, antibióticos macrolídeos, nevirapina, ritonavir, inibidores da bomba de prótons, tipranavir, erva de São João, inibidores da fosfodiesterase 5, midazolam, eritromicina, inibidores potentes e moderados da CYP3A4, bosentan, imatinibe, indutores da glicoproteína P, nilotinibe, morfina</p>	

<p>Quadro 7.2 (2ª parte) Características dos Medicamentos Utilizados no Tratamento da Hepatite C</p>				
	veruprevir + ritonavir + ombitasvir dasabuvir	ledipasvir + sofosbuvir	elbasvir + grazoprevir	
Apresentação ^{32,34}	Comprimido de 75 mg veruprevir + 50mg ritonavir + 12,5mg ombitasvir Comprimido de 250mg dasabuvir	Comprimido de 90mg ledipasvir + 400mg sofosbuvir	Comprimido de 50mg elbasvir + 100mg grazoprevir	
Esquema de administração ^{32,34}	Adultos: 2 comprimidos de veruprevir + ritonavir + ombitasvir uma vez ao dia (manhã) e 250mg dasabuvir, duas vezes ao dia (manhã e noite)	Adultos: 1 comprimido, uma vez ao dia (com ou sem comida)	Adultos: 1 comprimido, uma vez ao dia (com ou sem comida)	
Precauções ^{32,34}	Monitorar a função hepática devido à possibilidade de insuficiência e descompensação hepática. Usar dois métodos contraceptivos nos casos de pacientes e parceiros que podem engravidar. Indicado somente para pacientes com HCV de genótipo 1. Recomenda-se cautela com uso concomitante de glicocorticóides inalatórios metabolizados por CYP3A e quetiapina. Monitorar digoxina e varfarina (monitoramento da RNI).	Bradicardia sintomática que pode ser fatal, em caso de uso concomitante com amiodarona, monitorar a frequência cardíaca quando não houver outra alternativa de tratamento para o HCV. Uso de antagonista de vitamina K requer monitoramento do RNI. Risco aumentado de elevações de alanina aminotransferase (ALT) em mulheres, asiáticos e idade ≥ 65 anos.	Risco de reativação do vírus da hepatite B em pacientes coinfectados por HCV e HBV. Uso de antagonista de vitamina K requer monitoramento do RNI. Risco aumentado de elevações de alanina aminotransferase (ALT) em mulheres, asiáticos e idade ≥ 65 anos.	
Contraindicações ^{32,34}	Pacientes com insuficiência hepática severa, uso de inibidores ou indutores potentes de CYP3A e CYP2C8, concomitantemente. Uso em conjunto com ribavirina está contraindicado em mulheres que estão ou podem engravidar e em parceiros masculinos de mulheres grávidas.	Não administrar concomitantemente com outros medicamentos contendo sofosbuvir. Uso em conjunto com ribavirina está contraindicado em mulheres que estão ou podem engravidar e em parceiros masculinos de mulheres grávidas.	Uso de inibidores potentes de CYP3A, indutores potentes ou moderados da CYP3A ou efavirenz são contraindicados. Uso em conjunto com ribavirina está contraindicado em mulheres que estão ou podem engravidar e em parceiros masculinos de mulheres grávidas	

Continua >

> > Continuação

Quadro 7.2 (2ª parte) Características dos Medicamentos Utilizados no Tratamento da Hepatite C			
	veruprevir + ritonavir + ombitasvir dasabuvir	ledipasvir + sofosbuvir	elbasvir + grazoprevir
Efeitos adversos ^{32,34}	<p>Comuns: prurido</p> <p>Outras reações: reações de hipersensibilidade, descompensação hepática, insuficiência hepática, alterações de alanina aminotransferase (ALT).</p>	<p>Muito comum: cefaleia, fadiga</p> <p>Comuns: náusea, diarreia, dor abdominal, constipação, vômito, boca seca, irritabilidade, astenia, diminuição do apetite, mialgia, tontura, insônia, ansiedade, depressão, prurido, entre outros.</p>	<p>Graves: reativação do vírus da hepatite B, insuficiência hepática.</p> <p>Muito comum: fadiga,</p> <p>Comuns: cefaleia, náusea, diarreia, dor abdominal, vômito, boca seca, astenia, redução do apetite, artralgia, mialgia, tontura, insônia, depressão, ansiedade, irritabilidade,</p>
Interação medicamentosa ^{32,34}	<p>Importante: bloqueadores do receptor de angiotensina, amiodarona, cetoconazol, voriconazol, colchicina, anlodipino furosemida, atazanavir, atazanavir/ritonavir, darunavir, digoxina, darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, rilpivirina, rosvastatina, pravastatina, ciclosporina, tacrolimo, ciclobenzaprina, hidrocodona, omeprazol, alprazolam, diazepam.</p> <p>Contraindicado: cloridrato de alfuzosina, astemizol, terfenadina, bionanserina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, cisaprida, colchicina em pacientes com insuficiência renal ou hepática, efavirenz, medicamentos que contêm etinilestradiol, como contraceptivos orais, ácido fusídico, ergotamina, di-hidroergotamina, ergonovina, metilergonovina, genfibrozila, lovastatina, sinvastatina, midazolam oral, triazolam, pimizida, rifampicina, salmeterol, Erva de São João (Hypericum perforatum), sildenafil (quando utilizada para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar).</p>	<p>Importante: Amiodarona, digoxina, atazanavir/ritonavir, dabigatрана, darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir,</p> <p>Contraindicado: carbamazepina, Fenobarbital, fenitoína, oxcarbazepina, rifampicina, rifabulina, rifapentina, simeprevir: Erva de São João (Hypericum perforatum), rosvastatina.</p>	<p>Importante: naftolína, cetoconazol, bosentana, tacrolimo, etravirina, atorvastatina, rosvastatina, fluvastatina, lovastatina, sinvastatina, sunitinibe, modafinila.</p> <p>Contraindicado: inibidores potentes da CYP3A, indutores potentes e moderados da CYP3A, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, Erva de São João (Hypericum perforatum), efavirenz, atazanavir, darunavir, Lopinavir, saquinavir, tipranavir, ciclosporina</p>

<p>Quadro 7.2 (3ª parte)</p> <p>Características dos Medicamentos Utilizados no Tratamento da Hepatite C</p>	
	ribavirina
Apresentações ⁴⁷	Comprimido de 250 mg
Esquema de administração ¹⁷	Recomendação: 11 mg/kg/dia. Pode-se utilizar, como regra, a administração de 1 g para pacientes com peso inferior a 75 kg e 1,25 g para pacientes com peso superior a 75 kg.
Precauções ^{17,47}	Realizar teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com ribavirina e mensalmente, durante toda a terapêutica para mulheres e parceiras de doentes homens em idade fértil.
Contraindicações ^{17,47}	Anemia de base ou com hemoglobinopatias. Doenças cardíacas e hipertensão arterial grave. Insuficiência renal.
Categoria de risco na gravidez (FDA) ^{44,47}	Risco X Não deve ser utilizado por mulheres grávidas. Risco: Incidência de 4% a 6% de defeitos congênitos entre as exposições documentadas à ribavirina em mães grávidas. A gravidez deve ser evitada durante todo o tratamento antiviral e durante os seis meses seguintes ao seu término.
Efeitos adversos ⁴⁴	Principal: Anemia hemolítica dose dependente. Gravidez: Má formação congênita. Raros: fadiga, cefaleia, insônia, vertigem, depressão, congestão nasal, faringite.
Interação medicamentosa ⁴⁴	Concentrações de teofilina no sangue devem ser monitoradas e devem ser feitos ajustes apropriados na dose de teofilina para pacientes que recebem terapia concomitante de teofilina e ribavirina. A administração concomitante de ribavirina e didanosina é contraindicada. Foram relatados casos graves / fatais em pacientes que utilizaram essa combinação. Em casos individuais nos quais o benefício da administração concomitante de ribavirina com azatioprina superam o risco potencial, é recomendado monitoramento hematológico.

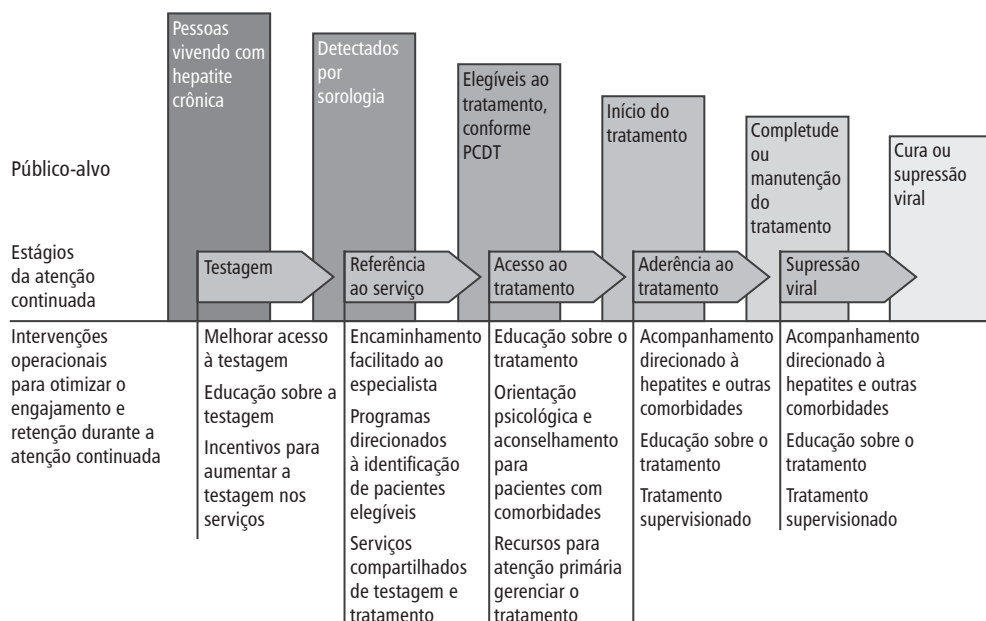


FIGURA 7.1. Intervenções utilizadas na atenção continuada das hepatites virais, adaptado de Zhou 2016 ([http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30208-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30208-0)).

Formulário 1. Instrumento de avaliação à adesão ao tratamento das hepatites				
Durante a última semana:				
1. Deixou de tomar sua medicação alguma vez?				
Sempre	Mais da metade das vezes	Aproximadamente a metade das vezes	Alguma vez	Nenhuma vez
2. Se alguma vez sentiu-se melhor, deixou de tomar sua medicação?				
Sempre	Mais da metade das vezes	Aproximadamente a metade das vezes	Alguma vez	Nenhuma vez
3. Se alguma vez depois de tomar sua medicação sentiu-se pior, deixou de toma-la?				
Sempre	Mais da metade das vezes	Aproximadamente a metade das vezes	Alguma vez	Nenhuma vez

Continua >>

>> Continuação

4. Se alguma vez se sentiu triste ou deprimido, deixou de tomar sua medicação?

Sempre	Mais da metade das vezes	Aproximadamente a metade das vezes	Alguma vez	Nenhuma vez

5. Lembra-se que remédios está tomando nesse momento?

6. Como é a relação que mantém com o seu médico?

Ruim	Um pouco ruim	Regular	Pode melhorar	Boa

7. Quanto você se esforça para seguir com o tratamento?

Nada	Pouco	Regular	Bastante	Muito

8. Quanta informação você tem sobre os medicamentos que toma para a hepatite?

Nada	Pouco	Regular	Bastante	Muito

9. Quanto benefício pode lhe trazer o uso destes medicamentos?

Nada	Pouco	Regular	Bastante	Muito

10. Considera que a sua saúde melhorou desde que começou a tomar os medicamentos para a hepatite?

Nada	Pouco	Regular	Bastante	Muito

11. Até que ponto sente-se capaz de seguir o tratamento?

Nada	Pouco	Regular	Bastante	Muito

12. Normalmente está acostumado a tomar medicação na hora certa?

Não, nunca	Sim, alguma vez	Sim, aproximadamente a metade das vezes	Sim, muitas vezes	Sim, sempre

Continua >>

>> Continuação

13. Quando os resultados dos exames são bons, seu médico costuma utilizá-los para lhe dar ânimo e motivação para seguir o tratamento?

Não, nunca	Sim, alguma vez	Sim, aproximadamente a metade das vezes	Sim, muitas vezes	Sim, sempre

14. Como sente-se em geral com o tratamento desde que começou a tomar seus remédios?

Muito insatisfeito	Insatisfeito	Indiferente	Satisfeito	Muito satisfeito

15. Como avalia a intensidade dos efeitos colaterais relacionados com o uso dos medicamentos para a hepatite?

Muito intensos	Intensos	Medianamente intensos	Pouco intensos	Nada intensos

16. Quanto tempo acredita que perde ocupando-se em tomar seus remédios?

Muito tempo	Bastante tempo	Regular	Pouco tempo	Nada de tempo

17. Que avaliação tem de si mesmo com relação a tomada dos remédios para a hepatite?

Nada cumpridor	Pouco cumpridor	Regular	Bastante cumpridor	Muito cumpridor

18. Quanta dificuldade tem para tomar a medicação?

Muita dificuldade	Bastante dificuldade	Regular	Pouca dificuldade	Nenhuma dificuldade

19. Desde que está em tratamento alguma vez deixou de tomar sua medicação um dia completo, ou mais de um?

Sim	Não

19.1. Se sim, quantos dias aproximadamente?

20. Utiliza alguma estratégia para lembrar-se de tomar a medicação?

Sim	Não

20.1. Se sim, qual?

■ Referências

1. BMJ Best Practice. Hepatite B London: BMJ Publishing Group Limited; 2015 [updated 05 dec 2015. Available from: <http://brasil.bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/127.html>.
2. Conitec. Protocolo Clínico e Diretrizes Clínicas e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
3. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N Engl J Med*. 2004;350(11):1118-29.
4. Ferreira MS, Borges AS. Avanços no tratamento da hepatite pelo vírus B. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2007;40:451-62.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Hepatite B Brasília: Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais; [Available from: <http://www.aids.gov.br/pagina/hepatite-b>.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2012;57(1):167-85.
7. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016;63(1):261-83.
8. Conitec. Protocolos e Diretrizes Brasília 2016 [updated 20 Feb 2017. Available from: <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>.
9. Lambert M. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis B. *American Family Physician*. 2009;80(8):884-8.
10. American Pharmacists Association. Drug Information Handbook. 22 ed. United States: Lexicomp; 2013. 2534 p.
11. Chevaliez S, Pawlotsky J-M. Interferon-based therapy of hepatitis C. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2007;59(12):1222-41.
12. Thitinan S, McConville JT. Interferon alpha delivery systems for the treatment of hepatitis C. *International Journal of Pharmaceutics*. 2009;369(1-2):121-35.
13. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos SA. Pegasys (alfa peginterferona 2a). Bula do profissional de saúde [updated 2016 oct 11. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=26430132016&pIdAnexo=4125863.
14. Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda. Pegintron (alfa peginterferona 2b). Bula do profissional de saúde. [Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3861042017&pIdAnexo=5294942.
15. Ke W, Liu L, Zhang C, Ye X, Gao Y, Zhou S, et al. Comparison of efficacy and safety of tenofovir and entecavir in chronic hepatitis B virus infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(6):e98865.
16. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: WHO press; 2015. 166 p.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de DST Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. 101 p.
18. BMJ Best Practice. Hepatite C London: BMJ Publishing Group Limited; 2016 [updated 2016 jul 25; cited 2017 feb 22]. Available from: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/128.html>.
19. Bhatia HK, Singh H, Grewal N, Natt NK. Sofosbuvir: A novel treatment option for chronic hepatitis C infection. *J Pharmacol Pharmacother*. 2014;5(4):278-84.
20. McOmish F, Yap PL, Dow BC, Follett EA, Seed C, Keller AJ, et al. Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey. *Journal of Clinical Microbiology*. 1994;32(4):884-92.
21. Campiotto S, Pinho JRR, Carrilho FJ, Da Silva LC, Souto FJD, Spinelli V, et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2005;38:41-9.
22. Strauss E. Hepatite C. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2001;34:69-82.
23. World Health Organization. Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, April 2016. Geneva: WHO Press; 2016. 140 p.
24. World Health Organization. Hepatitis C 2016 [updated april 2016. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>.

25. Brasil. Ministério da Saúde. Hepatite C Brasília: Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais; [Available from: <http://www.aids.gov.br/pagina/hepatite-c>.
26. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015;63(1):199-236.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de DST Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. 108 p.
28. Bristol-Myers Squibb F. Daklinza (daclatasvir). Bula do profissional de saúde. [Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pnutransacao=7760482015&pidanexo=2831751.
29. Degasperis E, Aghemo A, Colombo M. Daclatasvir for the treatment of chronic hepatitis C. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(17):2679-88.
30. Lin MV, Chung R. Recent FDA approval of sofosbuvir and simeprevir. Implications for current HCV treatment. *Clinical Liver Disease*. 2014;3(3):65-8.
31. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Olysio (simeprevir sódico). Bula do profissional de saúde. [Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1102822017&pIdAnexo=4702600.
32. Abbvie Farmacêutica L. Viekira Pak (ombitasvir/veruprevir/ritonavir + dasabuvir). Bula do profissional de saúde [Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10939472015&pIdAnexo=3002600.
33. Gilead Sciences Inc. Harvoni (ledipasvir + sofosbuvir). Bula do profissional de saúde [Available from: https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/other/harvoni%20_br_bula_profissional.pdf?la=en.
34. Merck Sharp & Dohme FL. Zepatier (elbasvir + grazoprevir). Bula do profissional de saúde. [Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=5129642018&pIdAnexo=10591225.
35. Koh C, Liang TJ. What is the future of ribavirin therapy for hepatitis C? *Antiviral Res*. 2014;104:34-9.
36. Brasil. Ministério da Saúde. Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) 2014 [Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/838-sctie-raiz/daf-raiz/cgceaf-raiz/cgceaf/l1-cgceaf/11640-portaria-gm-ms-n-1554-2013>.
37. American Society of Health System Pharmacists Inc. DynaMed [Internet] Ipswich (MA) EBSCO Information Services; 1995 - . Record No. 232852, Peginterferon Alfa; [updated 2014 Apr 16. [about 40 screens];[Available from: Available from <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=dnh&AN=232852&site=dynamed-live&scope=site>. Registration and login required.
38. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2010: Renome 2010. 7 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
39. Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA. Baraclude (entecavir). Bula do profissional de saúde. [updated 2015 apr 06. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6586682015&pIdAnexo=2762297.
40. Gilead Sciences Inc. Viread (Fumarato de tenofovir desoproxila). Bula do profissional de saúde. [Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=20850232016&pIdAnexo=3738188.
41. American Society of Health System Pharmacists Inc. DynaMed [Internet] Ipswich (MA): EBSCO Information Services. ; 1995 - . Record No. 232853, Tenofovir; [updated 2016 jan 20. [about 18 screens];[Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=dnh&AN=232853&site=dynamed-live&scope=site>. Registration and login required.
42. American Society of Health System Pharmacists Inc. DynaMed [Internet] Ipswich (MA): EBSCO Information Services. ; 1995 - . Record No. 232975, Entecavir; [updated 2016 Jan 27; cited 2017 march 15]. [about 7 screens];[Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=dnh&AN=232975&site=dynamed-live&scope=site>. Registration and login required.
43. GileadSciencesInc.Sovaldi(Sofosbuvir).Buladoprofissionaldesaúde[Availablefrom:http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3951212017&pIdAnexo=5310045.

44. Micromedex [Internet Database] [Available from: http://psbe.ufrn.br/index.php?option=com_content&view=article&id=36&Itemid=248.
45. American Society of Health System Pharmacists Inc. DynaMed [Internet] Ipswich (MA): EBSCO Information Services. ; 1995 - . Record No. 232853, Sofosbuvir; [updated 2016 jan 20. [about 8 screens]:[Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=dnh&AN=906021&site=dynamed-live&scope=site>. Registration and login required.
46. American Society of Health System Pharmacists Inc. DynaMed [Internet] Ipswich (MA): EBSCO Information Services. ; 1995 - . Record No. 232853, Daclatasvir; [updated 2016 jul 12. [about 8 screens]:[Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=dnh&AN=907556&site=dynamed-live&scope=site>. Registration and login required.
47. Blau Farmacêutica SA. Ribavirin (ribavirina). Bula do profissional de saúde) [Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3089252014&pIdAnexo=2028804.



Cuidado Farmacêutico aos Pacientes em Uso de Antibióticos

Fernando de Sá Del Fiol

Silvio Barberato Filho

Lívia Luize Marengo

Introdução

A história da antibioticoterapia moderna inicia-se durante a Primeira Guerra Mundial, com o inconformismo do então jovem médico britânico Alexander Fleming, que, servindo como cirurgião nos campos de batalha franceses, não conseguia aceitar que o maior número de perda de vidas se originasse de infecções do que das armas dos inimigos. Sua única alternativa àquela época era a utilização do ácido carbólico (também denominado ácido fênico ou fenol) como antisséptico tópico a ser aplicado nas feridas dos soldados.

Finda a Primeira Guerra Mundial, Fleming retornou, em 1918, ao seu laboratório no St. Mary's Hospital, em Londres, para se dedicar a encontrar a cura para as doenças de origem infecciosa. Dez anos depois, no dia 3 de setembro de 1928, ao retornar de um feriado prolongado, Fleming descobriu que uma placa de Petri esquecida sobre a bancada, com cultura de *Staphylococcus aureus*, fora contaminada com um fungo, que, se soube posteriormente, era o *Penicillium notatum*.¹

Ao examinar a placa, Fleming percebeu que ao redor do fungo tinha havido lise celular, sem o crescimento bacteriano. A reação de Fleming àquele momento foi: "That's funny." Esse achado foi publicado em 1929, no *British Journal of Experimental Pathology*, descrevendo a atividade da substância "bacteriolítica" encontrada no fungo. Sua publicação à época não despertou o interesse da comunidade científica, e apenas anos depois, Ernest Chain e Howard Florey, da Universidade de Oxford, deram continuidade ao seu trabalho.

Em 1940, Chain e Florey publicaram seu trabalho na revista *The Lancet*, mostrando a atividade da penicilina. No ano seguinte registrou-se o primeiro uso em humanos. A partir dos primeiros resultados em humanos, os pesquisadores se deram conta de que haviam descoberto uma nova classe de medicamentos, os antibióticos, fármacos que mudariam para sempre a história da medicina. Nenhum outro

fármaco, método diagnóstico ou procedimento, até hoje, causou tanto impacto nas taxas de morbimortalidade humana como a descoberta dos antibióticos.¹

De lá para cá, houve ainda muitas descobertas de novos antibióticos, em especial nos anos 1950 e 1960, na chamada época de ouro dos antibióticos. A partir do final da década de 1960, a introdução de novos antibióticos diminuiu drasticamente, e a velocidade do aparecimento de microrganismos resistentes tem sido muito maior que a velocidade com que temos introduzido novos antibióticos ou vacinas para uso clínico.

O objetivo deste capítulo é apresentar ao profissional farmacêutico alguns parâmetros do uso racional de antibióticos, buscando a eficácia terapêutica, minimizando os riscos ao paciente e o surgimento de resistência bacteriana.

Terapêutica antimicrobiana

Estabelecer uma terapêutica antimicrobiana requer conhecer, além do agente etiológico causador da infecção, o seu padrão de sensibilidade para a escolha do antibiótico mais apropriado. A escolha desse antibiótico deve ainda levar em consideração seu perfil farmacocinético para a garantia de que atinja o local da infecção em concentração superior à Concentração Mínima Inibitória para o patógeno associado à infecção.

Um exemplo clássico é o da eritromicina e do meningococo. Esse agente infeccioso é altamente sensível à eritromicina, porém não se pode empregar esse fármaco no tratamento da meningite, uma vez que a eritromicina, por seu grande tamanho molecular, não consegue atravessar a barreira hematoencefálica.

Além da efetividade terapêutica, faz-se necessário também proteger o paciente, especialmente crianças e gestantes, de possíveis efeitos adversos de antibióticos, de modo que a segurança também deve ser levada em consideração ao se escolher um antibiótico para o tratamento de doença infecciosa. A Tabela 8.1 mostra alguns parâmetros farmacocinéticos e de segurança dos antibióticos abordados neste capítulo.

Todo uso de antibióticos (tanto de maneira racional e adequada quanto de maneira desnecessária) leva à seleção de microrganismos resistentes, de modo que toda utilização deve basear-se em critérios claros de escolha do fármaco, dose e tempo de terapêutica. Assim, algumas orientações devem sempre permear a terapêutica antimicrobiana (Quadro 8.1).

Tabela 8.1
Indicadores farmacocinéticos e de segurança de antibióticos

Fármaco	T. $\frac{1}{2}$ (h)	C. Máx (μ g/ mL)	Necessidade de ajuste na insuficiência		Categoria de uso na gestação	Compatível com amamentação
			Renal	Hepática		
Ampicilina	1	3,2	Sim	Não	B	Sim
Amoxicilina	1	5,5-7,5	Sim	Não	B	Sim
Cefalexina	1-2	18	Sim	Não	B	Sim
Cefaclor	0,8	13	Sim	Não	B	Sim
Ceftriaxona	8	150	Sim	Sim	B	Sim
Imipeném	1	40	Sim	Não	C	Avaliar risco/ benefício
Vancomicina	4-6	20-50	Sim	Não	C	Avaliar risco/ benefício
Eritromicina	2-4	0,1-2	Sim	Sim	B	Sim
Azitromicina	68	0,4	Sim	Sim	B	Avaliar risco/ benefício
Doxiciclina	18	1,5–2,1	Sim	Sim	D	Avaliar risco/ benefício
Clindamicina	2,4	2,5	Sim	Sim	B	Sim
Gentamicina	2-3	4-6	Sim	Não	D	Avaliar risco/ benefício
Cloranfenicol	4,1	18	Não	Sim	C	Avaliar risco/ benefício
Sulfametoxazol	8-11	40-60	Sim	Sim	D	Sim
Trimetoprima	6-17	1-2	Sim	Sim	D	Sim
Metronidazol	6-14	20-25	Sim	Sim	B	Avaliar risco/ benefício, efeitos desconhecidos
Ciprofloxacino	4	4,6	Não	Sim	C	Sim

Legenda: T. $\frac{1}{2}$: tempo de meia-vida; C.Máx: Concentração Plasmática Máxima, obtida após administração de dose regular. * Os fármacos sulfametoxazol e trimetoprima, quando combinados, são classificados pelo FDA na categoria D.

<p>Quadro 8.1</p> <p>Avaliação da eficácia da antibioticoterapia</p>	
Orientações para uma antibioticoterapia eficaz	Caso a antibioticoterapia não esteja sendo eficaz, reavalie
<ul style="list-style-type: none"> • Todos os antibióticos contribuem para a pressão seletiva e seleção de microrganismos resistentes • Antibióticos de espectro restrito são sempre mais efetivos e selecionam menos microrganismos resistentes • A utilização de dados microbiológicos (sensibilidade e resistência) é sempre recomendada, em contraposição à terapia empírica • Utilize sempre consensos e diretrizes atualizados como referência terapêutica 	<ul style="list-style-type: none"> • Presença de infecção não bacteriana (infecção viral, por exemplo) • Adequação da dose empregada • Perfil farmacocinético inadequado (o fármaco não atinge o sítio infeccioso) • Diminuição de imunidade no paciente por fármacos (corticosteroides, por exemplo) ou comorbidades (neoplasias, por exemplo). • Aparecimento de resistência

Principais antibióticos*

Os principais antibióticos em uso clínico podem ser classificados em quatro grandes grupos, conforme o seu mecanismo de ação:

- Inibidores da síntese da parede celular. Representados pelos fármacos beta-lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos) e glicopeptídeos.
- Inibidores da síntese proteica bacteriana. Representam o maior grupo, incluindo macrolídeos, tetraciclina, lincosaminas, aminoglicosídeos e oxazolidinonas.
- Inibidores da síntese do folato bacteriano. Representados pelas sulfas, associadas ou não à trimetoprima.
- Fármacos que atuam no DNA bacteriano. Representados por quinolonas e pelo metronidazol.

Cuidado farmacêutico, farmacologia e orientações de uso para os principais antibióticos**

■ Inibidores da síntese da parede celular

Penicilinas

Penicilinas atuam inibindo a síntese da parede celular em sua fase final, ao competirem pela transpeptidase, proteína responsável pela ligação cruzada entre os peptidoglicanos que compõem a parede celular de bactérias. Por atuarem em um componente (parede celular) que só existe nas bactérias e não nas células dos eu-

*Neste capítulo, utilizaremos o termo antibiótico, de forma genérica, para designar as substâncias de origem natural ou sintética com atividade antibacteriana.

**Neste capítulo, abordaremos apenas os principais antibacterianos em uso clínico.

cariotos, as penicilinas possuem alta toxicidade seletiva, permitindo sua utilização com grande segurança em crianças e gestantes. Os principais representantes das penicilinas são amoxicilina e ampicilina.

Amoxicilina

A amoxicilina é um antibiótico bactericida, que apresenta maior biodisponibilidade oral quando comparado à ampicilina, podendo variar de 60 a 90%,¹ permitindo, inclusive, a administração concomitante com alimentos, situação não tolerável com a ampicilina. Outra grande vantagem da amoxicilina sobre a ampicilina é a possibilidade de administração apenas duas vezes ao dia, ao contrário da ampicilina, que exige quatro administrações diárias.² Além da comodidade posológica, a adesão ao tratamento é maior com a amoxicilina.^{3,4}

Em virtude de sua sensibilidade às betalactamases, a amoxicilina pode vir acompanhada de inibidores de betalactamase, como o ácido clavulânico na proporção de 1:4 (para as apresentações administradas três vezes ao dia) ou 1:7 (para as apresentações administradas a cada 12 horas). O objetivo da associação é bloquear, em microrganismos produtores, a ação de betalactamases que inativam as penicilinas, rompendo o anel betalactâmico.

O espectro de atividade da amoxicilina é muito semelhante ao da ampicilina, com menor atividade de amoxicilina nas shigeloses intestinais, justamente porque a amoxicilina apresenta maior absorção, diminuindo a quantidade do fármaco no intestino. Pode ser usada em associação com outros antibióticos no combate à *H. pylori*.⁵

- Usos: O amplo espectro de atividade, a comodidade posológica e a boa segurança fazem da amoxicilina o fármaco mais utilizado no tratamento de infecções do trato respiratório superior em crianças.⁶ Tem ainda indicação primária na profilaxia de endocardite bacteriana.⁷
- Segurança: A amoxicilina mostra-se muito segura, inclusive para crianças e gestantes.
- Posologia: Nas infecções respiratórias, em adultos, é utilizada pela via oral, na dose de 250 a 500 mg, duas ou três vezes ao dia. Em crianças, a dose recomendada, dependendo da infecção, pode variar de 20 a 90 mg/kg/dia, divididos em duas ou três administrações diárias.⁸

Para prevenção de endocardite bacteriana, em adultos, 2 g 1 hora antes do procedimento; em crianças, 50 mg/kg, também 1 hora antes do procedimento.⁷

- Efeitos adversos importantes: A segurança da amoxicilina é grande, excetuando-se as reações alérgicas, que podem ocorrer com qualquer penicilina. Por apresentar maior absorção intestinal, os efeitos de inversão da microbiota e diarreias associadas são menos frequentes com a amoxicilina do que com a ampicilina.
- Interações medicamentosas relevantes: Em virtude de a recirculação entero-hepática dos contraceptivos orais ser dependente da microbiota intestinal, o uso de contraceptivos orais e antibióticos de amplo espectro deve ser evitado, por causa de falhas na ação contraceptiva.⁹ Nos casos em que a paciente faça uso regular do contraceptivo oral e haja a necessidade do

uso do antibiótico, o esquema terapêutico de ambos deve se manter inalterado. Orientar para a utilização de métodos contraceptivos adicionais até o final do tratamento com o antibiótico.

Ampicilina

Introduzida na década de 1960, mostra atividade bactericida contra microrganismos gram-positivos e gram-negativos. Com administração oral e parenteral, a ampicilina apresenta grande vantagem sobre as penicilinas V e G por atuar também sobre microrganismos gram-negativos.

- Usos: A forma oral é usada no combate a microrganismos sensíveis, especialmente em infecções respiratórias. A forma injetável pode ser associada a inibidores de betalactamases (sulbactam) para o tratamento de meningites e endocardite bacteriana.⁸
- Segurança: Por ser uma penicilina, com ação em receptor inexistente nas células humanas, mostra-se muito segura para crianças e gestantes.
- Posologia: Administrada por via oral, na dose de 250 a 500 mg, a cada 6 horas, atinge picos de concentração plasmática de 3,2 g/mL.¹⁰ Por via endovenosa, 50 a 200 mg/kg/dia.
- Efeitos adversos importantes: Por ser uma penicilina, sua toxicidade direta é muito pequena, de forma que a maior preocupação com essa classe de antibióticos refere-se às reações alérgicas, muito comuns entre as penicilinas. É fundamental que o farmacêutico, ao dispensar ampicilina, avalie e pergunte ao paciente sobre o uso pregresso e/ou sobre outras condições alérgicas presentes, como rinossinusites, asma etc. Em pacientes com mononucleose (Epstein-Barr), o uso de ampicilina está associado ao aparecimento de *rash* cutâneo em cerca de 70% dos tratados. É importante que esse fenômeno não seja confundido com reações alérgicas.⁵

No caso de utilizações anteriores com a presença de reações alérgicas (não anafiláticas), o fármaco pode ser substituído por uma cefalosporina oral. Em casos de reações alérgicas ao fármaco, progressas, do tipo choque anafilático, deve-se evitar qualquer outro antibiótico que contenha em sua estrutura o anel betalactâmico.

Outro efeito adverso indireto importante com o uso de ampicilina oral, especialmente em crianças, origina-se de sua pequena absorção oral,⁵ permitindo grande presença do fármaco no intestino, alterando, de forma significativa, a microbiota intestinal.¹¹ Nesses casos, especialmente em crianças com menor idade, recomenda-se, durante a terapia com o antibiótico, a reposição de microbiota, seja com medicamentos (*S. boulardii*), seja com iogurtes naturais ou produtos derivados de leite fermentado. Importante salientar que a reposição da microbiota deve ser feita o mais distante possível do horário de tomada do antibiótico. Caso a administração do antibiótico seja feita a cada 12 horas, fazer a reposição da microbiota 6 horas após a ingestão do antibiótico.

Interações medicamentosas relevantes: Em virtude de a recirculação êntero-hepática dos contraceptivos orais ser dependente da microbiota intestinal, o uso de contraceptivos orais e antibióticos de amplo espectro deve ser evitado, por causa de falhas na ação contraceptiva.⁹ Nos casos em que a paciente faça uso regular do

contraceptivo oral e haja a necessidade do uso do antibiótico, o esquema terapêutico de ambos deve se manter inalterado. Orientar para a utilização de métodos contraceptivos adicionais até o final do tratamento com o antibiótico.

Cefalosporinas

Descobertas em 1948 pelo italiano Giuseppe Brotzu, são uma classe de fármacos betalactâmicos, com muitas características semelhantes às das penicilinas, incluindo seu mecanismo de ação. As cefalosporinas dividem-se em gerações. Em 2014, a Anvisa aprovou a comercialização no Brasil de ceftarolina, uma cefalosporina de quinta geração.

Cefalexina

Primeira geração: Introduzida no final dos anos 1960, a cefalexina é uma cefalosporina de primeira geração, bactericida, de apresentação oral, com atividade contra cocos gram-positivos aeróbios, *E. coli*, *Klebsiella sp.* e *P. mirabilis*, com pequena atividade diante dos estafilococos produtores de betalactamase.^{5,12}

A administração oral é quase completa (90%) e apresenta pico de concentração plasmática 1 hora após, mesmo na presença de alimentos. Não sofre metabolização, e 70 a 100% são excretados na urina. Em virtude de sua semelhança estrutural com a ampicilina, podem ocorrer reações alérgicas cruzadas, de forma que em pacientes alérgicos às penicilinas o uso de cefalexina não é recomendado.⁵

- Usos: Tem indicação no tratamento de infecções aéreas superiores e nas infecções urinárias em gestantes e crianças.
- Segurança: As cefalosporinas, assim como as penicilinas, mostram-se muito seguras; porém, em virtude de sua excreção renal, deve-se usar com precaução na insuficiência renal.
- Posologia: Em adultos, 250 a 500 mg, por via oral, a cada 6 horas, podendo, em casos mais severos, chegar à dose máxima diária de 4 g, Em crianças, 25 a 40 mg/kg/dia, divididos em quatro administrações diárias, também com dose máxima diária de 4 g.
- Efeitos adversos importantes: O *rash* cutâneo após o uso da cefalexina está bem documentado, em especial em pacientes com mononucleose.¹³⁻¹⁵ Distúrbios gastrointestinais ocorrem em 2% dos tratamentos, com elevação transitória de enzimas marcadoras de função hepática.⁵ Uma característica importante da cefalexina é o falso positivo no teste de Coombs em usuários desse medicamento.¹⁶
- Interações medicamentosas relevantes: O uso concomitante aumenta os níveis e a atividade da metformina, por diminuir sua secreção tubular.¹⁷

Cefaclor

Segunda geração: Cefaclor é uma cefalosporina de segunda geração, bactericida, com administração por via oral, em formulações sólidas ou suspensão. Cefalosporinas de segunda geração têm espectro de ação semelhante ao das de

primeira geração, com atividade aumentada contra gram-negativos, em especial *H. influenzae* e *Moraxella catarrhalis*.

Apresenta boa absorção por via oral, com pico de concentração máxima em torno de 0,5 a 1 hora. O uso associado com refeições, embora diminua a concentração máxima plasmática, não interfere na quantidade total absorvida.¹⁸ Não sofre metabolização, e cerca de 70-80% é excretado na urina.¹⁹

- Usos: Tem indicação no tratamento de infecções aéreas superiores, em especial otites e faringites que não respondem aos tratamentos convencionais com betalactâmicos. Importante salientar que, por apresentar semelhança estrutural com a ampicilina, pode desencadear reações alérgicas cruzadas em pacientes com alergia à ampicilina. Nesses casos o uso deverá ser evitado.⁵ Cefaclor sofre interferência da alimentação, tendo sua biodisponibilidade diminuída.²⁰
- Segurança: Cefaclor apresenta boa segurança, podendo ser utilizado em crianças com mais de 1 mês de vida.
- Posologia: Em adultos, 250 a 500 mg, por via oral, a cada 8 horas. Em crianças, 20 a 40 mg/kg/dia, divididos em duas ou três administrações diárias.⁵
- Efeitos adversos importantes: As reações de hipersensibilidade podem ocorrer em 2% dos tratados; os distúrbios gastrointestinais respondem por 3% das reações, com elevação transitória das enzimas de função hepática.⁵
- Interações medicamentosas relevantes: Não há interações medicamentosas importantes destacadas na literatura. Atenção deve ser dada a fármacos com excreção renal, associados ao cefaclor, no paciente com insuficiência renal.

Ceftriaxona

Terceira geração: Ceftriaxona é uma cefalosporina de terceira geração, bactericida, com atividade aumentada diante de gram-negativos quando comparada às de primeira e segunda gerações. Apresenta boa atividade contra *S. pneumoniae* e *N. meningitidis*. Ceftriaxona é hidrolisada, portanto perde sua atividade na presença de betalactamases de espectro estendido (ESBL – extended spectrum beta-lactamases). Importante ressaltar a grande lipossolubilidade e longa meia-vida do fármaco, permitindo administração em uma ou duas vezes ao dia. É o fármaco de eleição no tratamento empírico das meningites bacterianas.

- Usos: Em infecções não respondentes aos tratamentos convencionais, como otites recorrentes; na terapia empírica das meningites bacterianas; e no tratamento em dose única para uretrite gonocócica.^{5,8}
- Segurança: Em geral, o uso de ceftriaxona é bem tolerado. Diante da possibilidade de hiperbilirrubinemia, observar o uso em recém-nascidos.⁵
- Posologia: Em adultos, para infecções causadas por microrganismos sensíveis: 1 a 2 g, por via intramuscular ou intravenosa, a cada 24 horas. Para o tratamento empírico de meningites: 4 g, por via intravenosa, em infusão

contínua, divididos a cada 12 ou 24 horas. Para o tratamento de uretrite gonocócica, 250 mg, em dose única, por via intramuscular profunda.

- Em pediatria, para infecções causadas por microrganismos sensíveis: 20 a 50 mg/kg/dia, a cada 12 ou 24 horas, por via intramuscular ou intravenosa. Para o tratamento empírico de meningites, 100 mg/kg/dia, a cada 12 ou 24 horas. Dose máxima diária: 4 g.⁸
- Efeitos adversos importantes: Podem ocorrer flebites locais (2%), rashes cutâneos (2%), neutropenia (2%) e eosinofilia (6%). Náuseas, vômitos, diarreia (3%), desconforto abdominal e colite também podem ocorrer. Pode haver hepatotoxicidade transitória. Em neonatos, deslocamento da bilirrubina.^{5,8,21}
- Interações medicamentosas relevantes: Quando utilizada a via intravenosa, não deve ser administrada com soluções ricas em cálcio (glicceptato de cálcio, cloreto de cálcio, solução de Ringer, solução de Ringer + lactato, acetato de cálcio e gliconato de cálcio) pelo risco de ocorrer precipitação de ceftriaxona cálcica em neonatos.^{8,21}

Carbapenêmicos

Imipeném

Imipeném foi o primeiro carbapenêmico introduzido para uso clínico. É um antibiótico betalactâmico, bactericida, com local e mecanismo de ação semelhantes aos das penicilinas e cefalosporinas. Tem um dos maiores espectros de atividade entre os antibióticos disponíveis para uso. Atua sobre gram-positivos, gram-negativos, aeróbios e anaeróbios, incluindo bacilos gram-negativos produtores de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL).²²

Não é absorvido por via oral, sendo utilizado pelas vias intramuscular e intravenosa. Em virtude de ser rapidamente hidrolisado por uma peptidase renal, é associado em partes iguais à cilastatina, inibidor dessa peptidase, promovendo aumento de seu tempo de meia-vida.¹

- Usos: Tem uso reservado para microrganismos gram-positivos e gram-negativos, resistentes a outros agentes, incluindo *Pseudomonas* e *Acinetobacter* sp.
- Segurança: Deve-se usar com precaução em crianças com menos de 30 kg, em idosos, na insuficiência renal e nas infecções do SNC.
- Posologia: Em adultos: 250 a 500 mg, por infusão intra venosa, em 30 minutos, ou 750 a 1.000 mg, em 60 minutos, a cada 6 a 8 horas. Dose máxima diária: 4 g.⁸
- Em pediatria: De 0 a 7 dias de vida, 25 mg/kg, a cada 12 horas (por via intravenosa); de 8 a 28 dias, 25 mg/kg, a cada 8 horas; em crianças com mais de 28 dias, de 15 a 25 mg/kg, a cada 6 horas.^{5,8}
- Efeitos adversos importantes: Pode desencadear convulsões em pacientes neurológicos ou com infecções no SNC, possivelmente por ação GABAérgica.²³ Outros efeitos adversos incluem flebite local (2%), rashes

cutâneos (2%), náuseas e vômitos (2%). Náusea tem sido associada à infusão rápida, de modo que a infusão lenta pode evitar o aparecimento desse efeito adverso.²¹

- Interações medicamentosas relevantes: O uso associado a ganciclovir aumenta a possibilidade de convulsões. Diminui concentrações de ácido valproico, reduzindo sua atividade anticonvulsivante. Pode aumentar as concentrações de ciclosporina, com aparecimento de agitação, confusão e tremores.^{5,8}

Glicopeptídeos

Vancomicina

Vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo, bactericida, produzido pelo *Streptococcus orientalis*. Apesar de inibir a síntese da parede celular bacteriana, atua em local distinto dos agentes betalactâmicos. Age ligando-se à porção terminal D-Ala-D-Ala do pentapeptídeo, impedindo a ação das transpeptidases e transglicosilases, na etapa final da síntese da parede. Por ser uma molécula muito grande, a vancomicina não consegue atravessar a membrana lipoproteica de microrganismos gram-negativos, atuando preferencialmente em microrganismos gram-positivos e anaeróbios (*Actinomyces*, *C. difficile*, *Peptostreptococcus*).^{5,8}

- Usos: Infecções causadas por *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* resistentes à meticilina, e ainda em infecções causadas por enterococo resistente. Sua única indicação de utilização por via oral é no tratamento da colite pseudomembranosa causada por *C. difficile*.
- Segurança: O uso de *vancomicina* deve ser reservado a situações em que outros antibióticos mais seguros não tenham atividade. Usar com cautela nos casos de lactação, gestação, insuficiência renal e em idosos. Em virtude de sua ototoxicidade, a função auditiva deve ser monitorada, especialmente em crianças. Durante sua utilização pela via intravenosa, a infusão deve ser feita em pelo menos 60 minutos, evitando liberação excessiva de histamina.²⁴
- Posologia: Em adultos: 500 mg, por via intravenosa, a cada 6 horas, ou 1 g, a cada 12 horas.
- Em idosos (com mais de 65 anos): 500 mg, por via intravenosa, a cada 12 horas, ou 1 g, a cada 24 horas.
- Em pediatria: Crianças com idade superior a 30 dias: 10 a 15 mg/kg, por via intravenosa, a cada 8 horas. Dose máxima diária: 2 g.
- Para o tratamento de colite pseudomembranosa: 125 mg, por via oral, a cada 6 horas, por 10 a 14 dias.²⁵
- Efeitos adversos importantes: A infusão rápida pode causar, por liberação excessiva de histamina, a síndrome do homem vermelho. Ototoxicidade e nefrotoxicidade podem aparecer, além de rashes cutâneos, febre e neutropenia.²⁴
- Interações medicamentosas relevantes: Todos os agentes nefrotóxicos guardam potencial interação medicamentosa com vancomicina. O uso des-

se antibiótico com aminoglicosídeos (gentamicina, por exemplo), anfotericina e diuréticos pode aumentar a nefrotoxicidade.^{8,24}

■ Inibidores da síntese proteica bacteriana

Antibióticos inibidores da síntese proteica bacteriana atuam em várias fases da síntese de proteínas, desde a transcrição do DNA para formação do RNA até a fase final de incorporação de aminoácidos nos ribossomos bacterianos. Ao contrário dos inibidores da síntese da parede celular, que atuam em um receptor inexistente na célula do ser humano, esses fármacos atuam em um processo (síntese proteica) que ocorre de forma muito semelhante nas células humanas. A consequência disso é que têm menor toxicidade seletiva, com maior possibilidade de efeitos adversos. Em geral, são fármacos bacteriostáticos.

Macrolídeos

Os macrolídeos foram introduzidos na terapêutica em 1952 e são produzidos a partir do *Streptomyces erythreus*. O primeiro representante dessa classe foi a eritromicina.

Eritromicina

A eritromicina tem ação bacteriostática, inibindo a síntese proteica na subunidade 50S do ribossomo bacteriano. Sua atividade principal é contra microrganismos aeróbios gram-positivos. Durante muitos anos foi o fármaco de eleição para pacientes alérgicos à penicilina, perdendo espaço para outro agente de sua classe, a azitromicina.

- Usos: Infecções do trato respiratório, infecções orais, clamídia, uretrite não gonocócica, linfogranuloma venéreo e outras infecções por microrganismos sensíveis.
- Segurança: O uso de eritromicina, em geral, é bem tolerado, devendo-se evitar seu uso em pacientes com insuficiência renal e hepática²¹ e, em especial, em pacientes portadores de miastenia grave.^{26,27} Neonatos com menos de 15 dias podem desenvolver estenose hipertrófica pilórica com o uso de eritromicina.⁸
- Posologia: Em adultos: de 250 a 500 mg por via oral, a cada 6 horas. Dose máxima diária: 4 g.
- Em pediatria: Neonatos: 12,5 mg/kg, por via oral, a cada 6 horas. Um mês a 24 meses: 125 mg, por via oral, a cada 6 horas. Dois a 8 anos: 250 mg, por via oral, a cada 6 horas. Acima de 8 anos: 250 a 500 mg, por via oral, a cada 6 horas. Dose máxima diária: 4 g.
- Efeitos adversos importantes: Reações gastrointestinais são as mais frequentes reações adversas após o uso de eritromicina. Náuseas, vômitos, diarreia e desconforto são frequentes. Há também relatos de ototoxicidade reversível e de fototoxicidade^{5,8}. Em vista do desconforto gástrico promovi-

do pelo fármaco, é comum a administração do medicamento com leite ou antiácidos. Isso deve ser evitado, pois diminui a absorção de eritromicina.^{28,29}

- Interações medicamentosas relevantes: Por ser um forte agente inibidor do citocromo P-450, eritromicina apresenta grande número de interações, quase sempre aumentando a atividade do fármaco associado. Carbamazepina, cimetidina, colchicina, clozapina, ciclosporina, digoxina, sinvastatina, midazolam, triazolam, fenitoína, rifampicina, pimizida, tacrolimus, teofilina, ácido valproico e varfarina têm sua atividade aumentada quando em associação com eritromicina.⁵

Azitromicina

A azitromicina foi introduzida na terapêutica há cerca de 20 anos e é um macrolídeo com padrões farmacocinéticos que tornaram mais cômoda a utilização dessa classe de antibióticos, sem variar o espectro de atividade coberto pela eritromicina. Sua principal característica é o longo tempo de meia-vida, que permite a administração em dose única diária, por via oral. Atua no ribossomo bacteriano, de forma bacteriostática.³⁰

- Usos: Tem indicação no tratamento de infecções das vias aéreas superiores e da pneumonia comunitária. Utilizada também como fármaco de escolha no tratamento de infecções por *Chlamydia trachomatis*, no tratamento da gonorreia e na profilaxia da endocardite bacteriana em pacientes alérgicos à penicilina.
- Segurança: Em geral o uso de azitromicina é bem tolerado, e a adesão ao tratamento é maior, em vista de sua comodidade posológica.³¹ Da mesma forma que outros macrolídeos, a azitromicina pode causar desconforto gastrointestinal.
- Posologia: Adultos: Nas infecções respiratórias, 500 mg, no primeiro dia, seguido de 250 mg (dose única diária), do segundo ao quinto dia. Para o tratamento de *Chlamydia trachomatis*, 1 g, por via oral, em dose única.
- Pediatria: Crianças com mais de 2 kg e com idade superior a 28 dias: 10 mg/kg, por via oral, a cada 24 horas.⁵
- Efeitos adversos importantes: Desconforto gastrointestinal, traduzido por diarreia (5%); dor abdominal (3%); náuseas, vômitos e alteração no paladar. Prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma, podendo desencadear taquicardia ventricular.^{5,8,21} Há relatos de perda de audição transitória.^{29,32}
- Interações medicamentosas relevantes: Pode aumentar os níveis de ciclosporina, digoxina, digitoxina e pimizida, aumentando o intervalo QT do eletrocardiograma. Teofilina e varfarina podem ter sua metabolização diminuída e, por consequência, sua atividade aumentada. Pode ser administrada com alimentos, e deve-se evitar a concomitância com antiácidos contendo magnésio ou alumínio.⁸

Tetraciclinas

Tetraciclinas são antibióticos bacteriostáticos, com ação na subunidade 30S do ribossomo bacteriano, de amplo espectro de atividade, atuando contra microrganismos gram-positivos, gram-negativos, aeróbios, anaeróbios, riquetsias, micoplasmas, clamídias e outros atípicos. Foram introduzidas em 1948, com o isolamento da clortetraciclina, produzida pelo *Streptomyces aureofaciens*. A partir dela, foram introduzidas doxiciclina (1966) e minociclina (1972).¹

Tetraciclinas foram muito utilizadas durante os anos 1960 e 1970; porém, com a emergência de microrganismos resistentes, seu emprego foi diminuindo. Atualmente, com a introdução da tigeciclina (também classificada como glicilciclina), sua utilização tem sido mais frequente, no ambiente hospitalar, para o combate a microrganismos multirresistentes.³³

Doxiciclina

Entre as tetraciclinas, a doxiciclina é a que apresenta a melhor disponibilidade por via oral, sofrendo pouca interferência da alimentação, com taxas de biodisponibilidade oral em torno de 80% e possibilidade de administração a cada 12 horas.⁸

- Usos: No tratamento de infecções causadas por organismos atípicos, como *Rickettsia* (febre maculosa ou doença do carrapato), *Chlamydia* (psitacose e tracoma, por exemplo) e *Mycoplasma*. Pode ainda ser usada no combate a infecções não responsivas a tratamentos convencionais, em pneumonias e infecções de pele. Tem ainda indicação como agente quimioprolático, na prevenção da malária.⁸
- Segurança: As tetraciclinas, de forma geral, merecem cuidados durante sua utilização. Deve-se evitar a utilização de doxiciclina em crianças com menos de 8 anos de idade, em função do acúmulo no tecido dental e escurecimento permanente dos dentes. Outro fator de muita importância a ser observado é a utilização associada à exposição solar, com relatos de queimaduras e onicólise, mesmo em baixas doses, sendo a exposição solar contraindicada durante o seu uso.^{34,35} Distúrbios gastrointestinais (como azia, gastrites, dores abdominais e diarreias) são muito frequentes com o uso de tetraciclinas.⁸ Em casos de febre maculosa, mesmo em crianças menores de 8 anos, há recomendação de uso em virtude de sua maior efetividade, apesar das manchas nos dentes.^{36,37}
- Posologia: Adultos e maiores de 8 anos (com 45 kg ou mais): 100 a 200 mg/dia, por via oral, a cada 12 ou 24 horas.
- Efeitos adversos importantes: Como qualquer tetraciclina, o uso de doxiciclina pode manifestar reações gastrointestinais, especialmente com o estômago vazio. Há relatos de esofagite quando administrada antes de dormir; em vista disso, recomenda-se a administração com muita água. Fotossensibilidade e onicólise são frequentes. Escurecimento dos dentes pode ocorrer se utilizado em crianças menores de 8 anos.^{1,5,29}
- Interações medicamentosas relevantes: Interfere na atividade de contraceptivos orais, sendo recomendada a utilização de métodos adicionais du-

rante o tratamento com doxiciclina. Derivados barbitúricos, hidantoínas e carbamazepina podem diminuir sua atividade, diminuindo seu tempo de meia-vida. Cátions bi e trivalentes (como cálcio, magnésio e sais de ferro, por exemplo) devem ser evitados na administração concomitante, em virtude da formação de quelatos, diminuindo de forma significativa a absorção do antibiótico.^{5,8}

O uso associado de isotretinoína e doxiciclina não deve ser feito, com possibilidade de aparecimento de pseudotumor cerebral (hipertensão intracraniana benigna).³⁸

Lincosaminas

As lincosaminas foram introduzidas em 1962 após a obtenção da lincomicina a partir do *Streptomyces lincolnensis*. Outros derivados dessa classe foram sintetizados, porém apenas dois representantes continuam em uso clínico: lincomicina e clindamicina. São antibióticos bacteriostáticos com atividade sobre a subunidade 50S do ribossomo bacteriano, em local semelhante ao sítio de ação dos macrolídeos, razão pela qual não devem ser administrados de forma concomitante. Têm como espectro de atividade gram-positivos, anaeróbios e alguns atípicos.¹

Clindamicina

Clindamicina é uma lincosamina de absorção por via oral, com concentrações plasmáticas máximas obtidas após 1 hora da ingestão do fármaco. Não sofre interferência da alimentação e distribui-se uniformemente por todo o organismo, com excelente penetração óssea. Acumula-se em leucócitos polimorfonucleares e macrófagos presentes em sítios infecciosos e abscessos.³⁹

- Usos: Em infecções causadas por gram-positivos e anaeróbios. Usada ainda no tratamento de pneumocistose, toxoplasmose e malária (*P. falciparum*).⁸
- Segurança: A maior preocupação com o uso de clindamicina relaciona-se ao aparecimento de diarreia em até 20% dos tratados, com cerca de 0,1 a 10% desenvolvendo colite pseudomembranosa por *Clostridium difficile*. Trata-se de colite causada por proteases produzidas pelo microrganismo e associada à perda de sangue pelas fezes, caracterizada por dor abdominal intensa e febre. O tratamento da colite pseudomembranosa é longo e deve ser feito com metronidazol ou vancomicina (por via oral).⁴⁰

A orientação para a utilização de clindamicina é a associação de probióticos durante o tratamento, evitando-se a utilização no mesmo horário. Após a utilização do antibiótico, aguardar de 2 a 3 horas e fazer a reposição com o probiótico. *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. bulgaricus*, *Bifidobacterium longum* ou iogurtes naturais têm sido utilizados com bons resultados.^{41, 42}

- Posologia: Em adultos: 150 a 450 mg, por via oral, a cada 6 horas. Dose máxima diária: 1,8 g. Em crianças: 8 a 20 mg/kg/dia, por via oral, divididos a cada 6 ou 8 horas, durante 7 a 10 dias.⁸
- Efeitos adversos importantes: As maiores preocupações com o uso de clindamicina associam-se ao aparecimento de diarreias, devendo-se utilizar

o esquema de reposição de microbiota. O tratamento com clindamicina pode levar ao aparecimento de erupções cutâneas, elevação reversível de enzimas de função hepática, em especial em pacientes HIV-positivos.^{29, 43}

- Interações medicamentosas relevantes: O uso de clindamicina pode potencializar a atividade de bloqueadores neuromusculares curarizantes (atracúrio e cisatracúrio, por exemplo). O uso associado à ciclosporina pode diminuir a atividade do antibiótico por mecanismo ainda não identificado.

Aminoglicosídeos

Os aminoglicosídeos foram introduzidos na terapêutica em 1944 por meio da estreptomicina (*Streptomyces griseus*) e utilizados no combate de um grande flagelo infeccioso da época, a tuberculose. São antibióticos inibidores da síntese proteica, com ação na subunidade 30S do ribossomo bacteriano. Apesar de atuarem inibindo a síntese proteica, exercem atividade bactericida, especialmente sobre gram-negativos aeróbios.

Gentamicina

A gentamicina, como todos os aminoglicosídeos, apresenta estrutura molecular bastante polar, o que dificulta sua absorção oral, de forma que é utilizada apenas por via parenteral. Tem indicações para o tratamento de infecções por microrganismos gram-negativos que não respondem a tratamentos convencionais.¹ Muitas vezes, em infecções mistas documentadas, ou de forma empírica, pode ser associada a agentes betalactâmicos (penicilinas ou cefalosporinas).⁵

- Usos: Em infecções hospitalares severas causadas por gram-negativos anaeróbios e *Enterococcus* sp.⁸
- Segurança: A maior preocupação com o uso dos aminoglicosídeos refere-se à possibilidade de aparecimento de ototoxicidade, caracterizada pela sensação de zumbidos e perda de audição. Dependendo da duração do tratamento e da dose empregada, a ototoxicidade pode ser irreversível. Nesse sentido, a grande preocupação é com o uso em crianças, especialmente em menores de 3 anos, que não têm a capacidade de referir esse sintoma. Em vista disso, havendo a necessidade do uso nessa faixa etária, a realização de audiometria no acompanhamento da farmacoterapia é fundamental.⁴⁴

A nefrotoxicidade é também um problema com o uso de gentamicina. Pacientes com insuficiência renal ou pacientes fazendo uso de outros fármacos nefrotóxicos devem ser acompanhados com provas de função renal.²¹

- Posologia: Em adultos: 3 a 5 mg/kg, por via intramuscular, a cada 24 horas, ou divididos a cada 8 horas. Por via intravenosa, aplicar por pelo menos 3 minutos. Em crianças: Neonatos, até 2 semanas: 3 mg/kg, a cada 12 horas. Por via intravenosa, aplicar por pelo menos 3 minutos. De 2 semanas até 12 anos: 2 mg/kg, a cada 8 horas. Por via intravenosa, aplicar por pelo menos 3 minutos.⁸

- Efeitos adversos importantes: Ototoxicidade vestibular e coclear com possibilidade de perda de audição, nefrotoxicidade (2 a 25%) e bloqueio neuromuscular (raro). Há possibilidade de aparecimento de rashes cutâneos.²⁹
- Interações medicamentosas relevantes: O uso associado de gentamicina e anti-inflamatórios não esteroides, vancomicina, ciclosporina e anfotericina B pode aumentar o potencial de nefrotoxicidade do antibiótico. Diuréticos de alça (furosemida) podem aumentar o potencial de ototoxicidade. O uso associado com bloqueadores neuromusculares pode levar a apneia ou paralisia da musculatura intercostal e diafragmática.⁵

Anfenicóis

A classe dos anfenicóis é composta de dois representantes: tianfenicol e cloranfenicol. São fármacos bacteriostáticos com ação na subunidade 50S do ribossomo bacteriano. Foram introduzidos na década de 1950 e apresentam como características o grande espectro de atividade e a elevada lipossolubilidade.

Cloranfenicol

O cloranfenicol é um antimicrobiano de espectro relativamente amplo, predominantemente bacteriostático, atuando contra gram-positivos, gram-negativos, riquetsias, clamídias e micoplasmas. As salmonelas são geralmente sensíveis. Por apresentar baixo peso molecular, é absorvido de maneira rápida e completa pelo trato gastrointestinal. Distribui-se adequadamente nos líquidos corporais e atinge rapidamente concentrações terapêuticas no líquido cefalorraquidiano na presença ou ausência de meningite.⁴⁵

- Usos: Como alternativa em pacientes alérgicos à penicilina em infecções do sistema nervoso central, causada por microrganismos sensíveis (*S. pneumoniae* e *N. meningitidis*). Usado ainda no tratamento de salmoneloses intestinais e como alternativa à doxiciclina nas riquetsioses.^{5,8}
- Segurança: Por se tratar de molécula pequena e muito lipossolúvel, o cloranfenicol atravessa com facilidade membranas plasmáticas, atingindo grandes concentrações em diversos tecidos do organismo. Sofre metabolização hepática em torno de 90%, o que faz com que possa se acumular em situações de disfunções hepáticas, como no caso dos hepatopatas, alcoolistas e recém-nascidos, esses últimos, inspiradores de maiores cuidados.⁴⁶ O uso de cloranfenicol de forma dose-dependente pode levar ao aparecimento de alterações hematológicas importantes e reversíveis, como: anemia, leucopenia, neutropenia, pancitopenia, trombocitopenia e mielossupressão.⁴⁷

Em neonatos, sem um sistema maturado de metabolização hepática de fármacos, o uso pode levar à síndrome cinzenta, causada pelo acúmulo do fármaco não metabolizado no organismo. A síndrome tem início entre 2 e 9 dias do início do tratamento e inclui sintomas como vômitos, dificuldade respiratória, distensão abdominal, pele acinzentada (cianótica), flacidez e colapso cardiovascular, podendo levar à morte.⁴⁸

- Posologia: Adultos: 50 a 100 mg/kg/dia, por via oral ou intravenosa, fracionados a cada 6 horas. Crianças: A) com menos de 2 semanas de vida: 25 mg/kg/dia, por via oral ou intravenosa, fracionados a cada 6 horas. B) De 2 semanas a 1 ano de idade: 50 mg/kg/dia, por via oral ou intravenosa, fracionados a cada 6 horas. C) Acima de 1 ano de idade: 50 a 100 mg/kg/dia, por via oral ou intravenosa, fracionados a cada 6 horas.⁸
- Efeitos adversos importantes: Supressão reversível de medula óssea (anemia, trombocitopenia e leucopenia progressivas). Anemia aplástica e síndrome cinzenta do recém-nascido. Distúrbios gástricos após o uso por via oral. Pode ocorrer reação do tipo dissulfiram, caso ingerido com álcool.^{8,29}
- Interações medicamentosas relevantes: Pode aumentar a toxicidade das hidantoínas. Pode aumentar o tempo de meia-vida de clorpropamida e tolbutamida, levando à hipoglicemia. O uso associado com outro agente hepatotóxico (como paracetamol, por exemplo) pode aumentar ainda mais a toxicidade do cloranfenicol.⁸

■ Inibidores da síntese do folato bacteriano

Os fármacos inibidores da síntese do folato bacteriano foram os primeiros representantes da quimioterapia moderna. Introduzidos pelo microbiologista alemão Gerhard Domagk, em 1935, apresentam semelhança estrutural com o PABA (ácido p-aminobenzoico), de forma a impedir a síntese do ácido fólico bacteriano por inibição da di-hidropteroato sintase.

Sulfametoxazol + Trimetoprima

A associação entre sulfametoxazol e trimetoprima (SXT) é uma das mais bem sucedidas interações entre agentes antibacterianos. O sulfametoxazol atua no início da síntese do ácido fólico, bloqueando a di-hidropteroato sintase, de forma a impedir a síntese de ácido fólico. Caso algum ácido fólico seja formado pela bactéria, em uma segunda etapa, no momento da redução de ácido fólico para folato (forma ativa), haverá o bloqueio dessa etapa, pela inibição da folato redutase promovida pela trimetoprima. Os fármacos atuam na mesma cadeia de síntese do folato, porém em etapas diferentes, agindo de forma sinérgica na inibição da produção de folato pelas bactérias.

- Usos: Infecções por microrganismos sensíveis à sulfa, tratamento de pneumocistose e profilaxia de pneumocistose em pacientes com aids.^{5,8} Sua ação diante de enterobactérias torna a associação muito utilizada em infecções urinárias e intestinais.
- Segurança: O uso de derivados sulfonamídicos é bastante seguro. A associação SXT é absorvida por via oral com boa distribuição por todos os tecidos; sofrem metabolização hepática e excreção renal em grandes proporções. Durante a terapêutica com SXT, deve-se orientar o paciente a aumentar a ingesta hídrica com o objetivo de se evitar cristalúria.⁸ Atenção especial deve ser dada a pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, pacientes com alterações hematológicas, asmáticos, recém-

-nascidos e idosos. O uso de bebidas alcoólicas deve ser evitado durante o tratamento, em virtude da possibilidade de aparecimento de efeito tipo dissulfiram. Proteger a pele da luz solar (fototoxicidade). Os efeitos adversos mais comuns são aqueles ligados ao trato gastrointestinal, como náuseas, vômitos, anorexia, além daqueles ligados ao tegumento, como rashes cutâneos e, raramente, a síndrome de Stevens-Johnson. Pacientes com aids são mais suscetíveis ao aparecimento dessas reações.⁴⁹

- Posologia: Adultos: 800 a 1.200 mg (sulfametoxazol) + 160 a 240 mg (trimetoprima), por via oral, a cada 12 horas, durante 5 a 14 dias. Crianças maiores de 1 mês: 30 a 50 mg/kg (sulfametoxazol) + 6 a 10 mg/kg (trimetoprima), por via oral, divididos a cada 12 horas, por 5 a 14 dias.⁸
- Efeitos adversos importantes: O uso de SXT pode desencadear febre, confusão mental e kernicterus em recém-nascidos. As reações dermatológicas incluem rashes cutâneos e, raramente, a síndrome de Stevens-Johnson. No trato gastrointestinal podem aparecer: náuseas, vômitos e hepatite medicamentosa. Podem ocorrer distúrbios hematológicos como agranulocitose, hemólise e anemia megaloblástica. Em virtude da excreção renal do SXT, pode ocorrer, por mecanismo de competição pelo sítio excretor, aumento em creatinina e potássio.^{5,29}
- Interações medicamentosas relevantes: O uso associado com fenitoína pode aumentar os níveis séricos de fenitoína, o mesmo ocorrendo com loperamida, fenitoína e varfarina. Com metotrexato, aumento do risco da toxicidade do metotrexato (mielotoxicidade). Há risco da diminuição do efeito de contraceptivos orais quando utilizados com SXT. Orientar para utilizar método contraceptivo adicional durante o uso desses medicamentos associados.⁵

■ Fármacos que atuam no DNA bacteriano

Imidazólicos

A classe dos imidazólicos é representada pelo metronidazol, fármaco com atividade contra protozoários e bactérias, especialmente anaeróbias. Está indicado no tratamento de giardíase, amebíase, tricomoniase, vaginites por *G. vaginalis* e infecções causadas por bactérias anaeróbias

Metronidazol

O metronidazol atua em microrganismos anaeróbios de forma bactericida, durante a replicação do DNA bacteriano, no momento de sua reprodução. Foi inicialmente introduzido para o tratamento de tricomoniase, depois amebíase e giardíase, e finalmente utilizado no tratamento de infecções bacterianas por microrganismos anaeróbios, quando um paciente portador de gengivite ulcerativa (causada por anaeróbios) melhorou após usar o metronidazol para tratar uma infecção por *T. vaginalis*.⁵⁰

- Usos: Utilizado como fármaco de escolha nas infecções por bactérias anaeróbias (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *C. difficile*, *Fusobacterium*, *B. fragilis*) e nas infecções por protozoários anaeróbios (*E. histolytica*, *G. lamblia*, *T. vaginalis* e *B. coli*) e ainda na erradicação da infecção por *H. pylori* no tratamento de úlcera.⁸
- Segurança: O uso de álcool concomitantemente ao de metronidazol é fortemente contraindicado. Embora estudos recentes não tenham encontrado sinais de efeito tipo dissulfiram na associação etanol + metronidazol,^{51, 52} o uso concomitante deve ser evitado, em vista de casos fatais reportados na literatura.⁵³ O uso de metronidazol deve ser evitado em pacientes renais e hepatopatas e durante o primeiro trimestre de gestação. Orientar o paciente para o possível aparecimento de gosto metálico e língua pilosa com o uso do fármaco.⁵ Embora seja classificado na categoria B do FDA, recomenda-se evitar qualquer fármaco com atuação em DNA durante o primeiro trimestre de gestação. Se houver necessidade do uso, deve-se avaliar a relação risco-benefício para se instituir a terapêutica.²¹ O uso do álcool deve ser evitado 24 horas antes do início do tratamento até 48 horas depois de seu término.
- Posologia: Adultos: Dose inicial de 800 mg, por via oral, seguidos de 400 mg, a cada 8 horas, durante 7 dias (10 a 14 dias em infecções por *Clostridium difficile*). Crianças: 30 mg/kg/dia, por via oral, divididos a cada 8 horas.
- Efeitos adversos importantes: Como os gastrointestinais, podem ocorrer o gosto metálico, a língua pilosa, além de desconfortos gástricos como náusea e diarreia. Especialmente em pacientes com distúrbios neurológicos, podem ocorrer: meningite asséptica, encefalopatia, convulsões. Efeito tipo dissulfiram em presença de álcool.
- Interações medicamentosas relevantes: Não ingerir com álcool. Pode aumentar os níveis séricos de ciclosporina, lítio, fenobarbital, hidantoínas e anticoagulantes orais.

Quinolonas

Quinolonas são antibióticos sintéticos, relativamente novos e derivados do ácido nalidíxico. Atuam na replicação do DNA bacteriano impedindo o processo de duplicação do DNA, agindo de forma bactericida. Atuam em gram-positivos, gram-negativos, com discreta atividade diante dos anaeróbios, de forma que são úteis em um grande número de infecções. Apresentam grande disponibilidade por via oral, baixa ligação a proteínas plasmáticas com consequente grande penetração tecidual.⁵⁴

Ciprofloxacino

Ciprofloxacino é uma quinolona fluorada com boa atividade contra gram-negativos, incluindo *P. aeruginosa*. Diante de gram-positivos, ciprofloxacino atua contra *S. aureus*, com pouca atividade contra *S. pneumoniae*, maior causador das infecções respiratórias agudas.⁵

- Usos: Em infecções de etiologia por gram-negativos aeróbios com sensibilidade ao fármaco (infecções urinárias e genitourinárias, cutâneas e ósseas, além de diarreias). Pode ser associado ao metronidazol no combate a infecções intra-abdominais.⁸
- Segurança: O ciprofloxacino foi, durante muito tempo, considerado um fármaco muito seguro para o uso, porém inúmeros estudos têm mostrado que o uso de quinolonas pode desencadear tendinites e/ou ruptura de tendões, em especial em pacientes atletas, usuários de corticosteroides e idosos.⁵⁵ Desse modo, além desse perfil de pacientes, o uso de quinolonas, incluindo ciprofloxacino, não é indicado em crianças em virtude de danos à cartilagem e artropatias associadas.⁵⁶ Outro efeito importante das quinolonas, especialmente em idosos e em pacientes com distúrbios nervosos, é a agitação central, com possibilidade de convulsões, decorrente de sua ação GABAérgica.⁵⁷ Pacientes portadores de miastenia grave podem apresentar diminuição ainda maior da força muscular com o uso de quinolonas.⁵⁸
- Posologia: Adultos: 500 a 750 mg, por via oral, a cada 12 horas. Em crianças, apenas quando o benefício do uso do fármaco for superior ao risco de aparecimento de danos às articulações: 10 a 20 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas. Dose máxima diária: 1,5 g.⁸
- Efeitos adversos importantes: Desconforto gastrointestinal, pancreatite, efeitos centrais, como alucinações, convulsões, insônia. Podem ocorrer eventos de fotossensibilidade, de forma que a exposição solar deverá ser evitada. Artralgia, mialgia, tendinites e rompimento de tendões podem ocorrer. No sistema cardiovascular, taquicardia, hipotensão e vasculite.
- Interações medicamentosas relevantes: Antiácidos diminuem o efeito do ciprofloxacino. Todos os estimulantes do SNC, como a cafeína, e a teofilina podem aumentar a excitação central. O uso concomitante de corticosteroides aumenta o risco de ruptura de tendões. Há aumento da concentração sérica de ciclosporina quando associados. O uso de estatinas associadas ao ciprofloxacino pode aumentar a miotoxicidade.⁸

Adendo: Perspectivas

Desde os anos 1940 sabe-se, de forma empírica, que alterações da microbiota intestinal podem resultar em alterações no peso de animais. Fazendeiros americanos perceberam que ao adicionarem pequenas concentrações de antibióticos à ração do gado, suínos e aves, poderiam aumentar sua produtividade, pelo rápido aumento de peso dos animais em criação⁵⁹. Durante muitos anos postulou-se que essa ação seria decorrente da atividade antibacteriana desses fármacos, inibindo infecções subclínicas no intestino desses animais, fazendo com que ganhassem peso mais rapidamente.

Estudo recente, realizado no Brasil, tratou animais recém-nascidos com doses de amoxicilina 150 mg/kg/dia durante 11 dias, e comparou o peso e a composição corpórea desses animais com um grupo-controle (de animais tratados com solução salina). O grupo que recebeu antibióticos nos primeiros dias de vida apresentou

maior IMC (índice de massa corpórea) e maior acúmulo de gordura corporal, quando comparado ao grupo-controle⁶⁰.

Outro estudo brasileiro avaliou o peso de animais (ratos) submetidos ao tratamento com tetraciclina e/ou probióticos (*L. gasser*), quantificando também, por técnica de qPCR, os microrganismos presentes nas fezes. Os animais tratados com tetraciclina tiveram aumento do IMC quando comparados aos animais do grupo-controle. O grupo que recebeu tetraciclina e que apresentou aumento de IMC teve também modificada sua relação Firmicutes:Bacteroidetes, aumentando de forma significativa a quantidade de bactérias do filo Firmicutes nas fezes dos animais. Com o objetivo de repor a microbiota durante o tratamento com tetraciclina, um grupo de animais recebeu, além do antibiótico, um probiótico (*L. gasser*). O probiótico adicionado foi capaz de impedir a inversão da microbiota (disbiose), mantendo o peso desses animais nas mesmas condições do grupo-controle⁶¹.

A comunidade científica tem se aproximado do consenso sobre a relação anti-bióticos:microbiota:obesidade⁶²⁻⁶⁴, mostrando que a utilização de antibióticos provoca disbiose em vários graus, especialmente em crianças (menores de 3 anos de idade)⁶⁵, podendo desencadear maior captação de energia da alimentação e, consequentemente, aumento de peso.

A reposição da microbiota com probióticos parece ser estratégia importante para que se possa utilizar o antibiótico com segurança em crianças, sem o risco da disbiose e da consequente alteração do peso corporal.

Não restam dúvidas de que os antibióticos foram e continuam sendo medicamentos de vital importância para o combate a infecções. Porém, fica cada vez mais clara a necessidade de sua utilização prudente e racional, evitando problemas de saúde coletiva (aumento da resistência bacteriana) e individual (aumento de peso). Assim, profissionais da saúde devem orientar para a correta utilização dos antibióticos e acompanhar novos estudos que possam esclarecer ainda mais essa relação.

■ Referências

1. Bryskier A. Antimicrobial Agents: Antibacterials and Antifungals. First ed. Washington, DC: ASM Press, 2005.
2. Vilas-Boas AL, Fontoura MS, Xavier-Souza G, et al. Comparison of oral amoxicillin given thrice or twice daily to children between 2 and 59 months old with non-severe pneumonia: a randomized controlled trial. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2014;69(7):1954-9.
3. Llor C, Bayona C, Hernandez S, et al. Comparison of adherence between twice- and thrice-daily regimens of oral amoxicillin/clavulanic acid. Respirology (Carlton, Vic) 2012;17(4):687-92.
4. Llor C, Sierra N, Hernandez S, et al. The higher the number of daily doses of antibiotic treatment in lower respiratory tract infection the worse the compliance. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2009;63(2):396-9.
5. Eliopoulos GM, et al. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2013. 43 ed. Sperryville: Antimicrobial Therapy; 43 edition (April 2013).
6. Lakic D, Tadic I, Odalovic M, et al. Analysis of antibiotic consumption for treating respiratory tract infections in children and compliance with the national clinical guidelines. Medicinski Pregled 2014;67(9-10):282-9.
7. Sanchez-Rodriguez F, Rivera R, Suarez-Gonzalez J, et al. Prevention of infective endocarditis: a review of the American Heart Association guidelines. Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico 2008;100(4):25-8.
8. Brasil MdS. Formulário Terapêutico Nacional 2010 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

9. Koopmans PC, Bos JH, de Jong van den Berg LT. Are antibiotics related to oral combination contraceptive failures in the Netherlands? A case-crossover study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2012;21(8):865-71.
10. Gordon C, Regamey C, Kirby WM. Comparative clinical pharmacology of amoxicillin and ampicillin administered orally. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1972;1(6):504-7.
11. Knudsen ET, Harding JW. A multicentre comparative trial of talampicillin and ampicillin in general practice. *The British Journal of Clinical Practice* 1975;29(10):255-64 passim.
12. Bailey A, Walker A, Hadley A, et al. Cephalexin -- a new oral antibiotic. *Postgraduate Medical Journal* 1970;46(533):157-8.
13. McCloskey GL, Massa MC. Cephalexin rash in infectious mononucleosis. *Cutis* 1997;59(5):251-4.
14. Jackson H, Vion B, Levy PM. Generalized eruptive pustular drug rash due to cephalexin. *Dermatologica* 1988;177(5):292-4.
15. Holscher CM, Mauck SK, Armstrong L, et al. Man with rash and nausea. Acute generalized exanthematous pustulosis after cephalexin use. *Annals of Emergency Medicine* 2011;58(6):508, 16.
16. Schwarz S, Gabl F, Huber H, et al. Positive direct antiglobulin (Coombs') test caused by cephalexin administration in humans. *Vox Sanguinis* 1975;29(1):59-65.
17. Jayasagar G, Krishna Kumar M, Chandrasekhar K, et al. Effect of cephalexin on the pharmacokinetics of metformin in healthy human volunteers. *Drug Metabolism and Drug Interactions* 2002;19(1):41-8.
18. Oguma T, Yamada H, Sawaki M, et al. Pharmacokinetic analysis of the effects of different foods on absorption of cefaclor. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1991;35(9):1729-35.
19. Korzeniowski OM, Scheld WM, Sande MA. Comparative pharmacology of cefaclor and cephalexin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1977;12(2):157-62.
20. Barbhuiya RH, Shukla UA, Gleason CR, et al. Comparison of the effects of food on the pharmacokinetics of cefprozil and cefaclor. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1990;34(6):1210-3.
21. McMillian JA. *Pediatric Antimicrobial Therapy*. Baltimore, MD.: Mosby Elsevier, 2009.
22. Rodloff AC, Goldstein EJ, Torres A. Two decades of imipenem therapy. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006;58(5):916-29.
23. Cannon JP, Lee TA, Clark NM, et al. The risk of seizures among the carbapenems: a meta-analysis. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2014;69(8):2043-55.
24. Rubinstein E, Keynan Y. Vancomycin revisited - 60 years later. *Frontiers in Public Health* 2014;2:217.
25. Apisarnthanarak A, Razavi B, Mundy LM. Adjunctive intracolonic vancomycin for severe *Clostridium difficile* colitis: case series and review of the literature. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2002; 35(6):690-6.
26. Absher JR, Bale JF, Jr. Aggravation of myasthenia gravis by erythromycin. *The Journal of Pediatrics* 1991;119(1 Pt 1):155-6.
27. Nieman RB, Sharma K, Edelberg H, et al. Telithromycin and myasthenia gravis. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2003;37(11):1579.
28. Del Fiol F, Toledo M, Groppo F. The effect of milk on plasmatic and tissue levels of macrolides: in vivo study in rats. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada* 2009;26(2):113-18.
29. Meyler's. *Side Effects of Antimicrobial Drugs*. 1st. ed. Amsterdam: Elsevier, 2010.
30. Kanatani MS, Guglielmo BJ. The new macrolides. Azithromycin and clarithromycin. *The Western Journal of Medicine* 1994;160(1):31-7.
31. Arguedas A, Soley C, Kamicker BJ, et al. Single-dose extended-release azithromycin versus a 10-day regimen of amoxicillin/clavulanate for the treatment of children with acute otitis media. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2011;15(4):e240-8.
32. Mick P, Westerberg BD. Sensorineural hearing loss as a probable serious adverse drug reaction associated with low-dose oral azithromycin. *The Journal of Otolaryngology* 2007;36(5):257-63.
33. Eckmann C, Dryden M. Treatment of complicated skin and soft-tissue infections caused by resistant bacteria: value of linezolid, tigecycline, daptomycin and vancomycin. *European Journal of Medical Research* 2010;15(12):554-63.
34. Pazzaglia M, Venturi M, Tosti A. Photo-onycholysis caused by an unusual beach game activity: a pediatric case of a side effect caused by doxycycline. *Pediatric Dermatology* 2014;31(1):e26-7.
35. Sloan B, Scheinfeld N. The use and safety of doxycycline hyclate and other second-generation tetracyclines. *Expert Opinion on Drug Safety* 2008;7(5):571-7.

36. del Sa DelFiol F, Junqueira FM, da Rocha MC, et al. [Rocky Mountain spotted fever in Brazil]. *Revista Panamericana de Salud Publica = Pan American Journal of Public Health* 2010;27(6):461-6.
37. Woods CR. Rocky Mountain spotted fever in children. *Pediatric Clinics of North America* 2013;60(2):455-70.
38. Friedman DI. Medication-induced intracranial hypertension in dermatology. *American Journal of Clinical Dermatology* 2005;6(1):29-37.
39. Orman KL, English BK. Effects of antibiotic class on the macrophage inflammatory response to *Streptococcus pneumoniae*. *The Journal of Infectious Diseases* 2000;182(5):1561-5.
40. Hull MW, Beck PL. *Clostridium difficile*-associated colitis. *Canadian Family Physician Medecin de Famille Canadien* 2004;50:1536-40, 43-5.
41. Bergogne-Berezin E. Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhea. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2000;16(4):521-6.
42. Khani S, Hosseini HM, Taheri M, et al. Probiotics as an alternative strategy for prevention and treatment of human diseases: a review. *Inflammation & Allergy Drug Targets* 2012;11(2):79-89.
43. Bayard PJ, Berger TG, Jacobson MA. Drug hypersensitivity reactions and human immunodeficiency virus disease. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 1992;5(12):1237-57.
44. Al-Malky G, Dawson SJ, Sirimanna T, et al. High-frequency audiometry reveals high prevalence of aminoglycoside ototoxicity in children with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society* 2015;14(2):248-54.
45. Fiol AAFdSD. Uso de cloranfenicol na gestação. *Revista Eletrônica de Farmácia* 2005;2(1):6.
46. Pineiro-Carrero VM, Pineiro EO. Liver. *Pediatrics* 2004;113(4 Suppl):1097-106.
47. Barnhill AE, Brewer MT, Carlson SA. Adverse effects of antimicrobials via predictable or idiosyncratic inhibition of host mitochondrial components. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2012;56(8):4046-51.
48. Mulhall A, de Louvois J, Hurley R. Chloramphenicol toxicity in neonates: its incidence and prevention. *British Medical Journal (Clinical research ed)* 1983;287(6403):1424-7.
49. Roudier C, Caumes E, Rogeaux O, et al. Adverse cutaneous reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome and *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Archives of Dermatology* 1994;130(11):1383-6.
50. Greenwood D. *Antimicrobial Chemotherapy*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 2000.
51. Visapaa JP, Tillonen JS, Kaihovaara PS, et al. Lack of disulfiram-like reaction with metronidazole and ethanol. *The Annals of Pharmacotherapy* 2002;36(6):971-4.
52. Fjeld H, Raknes G. [Is combining metronidazole and alcohol really hazardous?]. *Tidsskrift for den Norske lægeforening: tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke* 2014;134(17):1661-3.
53. Cina SJ, Russell RA, Conradi SE. Sudden death due to metronidazole/ethanol interaction. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology* 1996;17(4):343-6.
54. Cizman M, Orazem A, Krizan-Hergouth V, et al. Correlation between increased consumption of fluoroquinolones in outpatients and resistance of *Escherichia coli* from urinary tract infections. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2001;47(4):502.
55. Khaliq Y, Zhanel GG. Fluoroquinolone-associated tendinopathy: a critical review of the literature. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2003;36(11):1404-10.
56. Gendrel D, Chalumeau M, Moulin F, et al. Fluoroquinolones in paediatrics: a risk for the patient or for the community? *The Lancet Infectious Diseases* 2003;3(9):537-46.
57. De Sarro A, De Sarro G. Adverse reactions to fluoroquinolones. an overview on mechanistic aspects. *Current Medicinal Chemistry* 2001;8(4):371-84.
58. Jones SC, Sorbello A, Boucher RM. Fluoroquinolone-associated myasthenia gravis exacerbation: evaluation of postmarketing reports from the US FDA adverse event reporting system and a literature review. *Drug Safety: an international journal of medical toxicology and drug experience* 2011;34(10):839-47.
59. Libby DA, Schaible PJ. Observations on growth responses to antibiotics and arsonic acids in poultry feeds. *Science*. 1955;121(3151):733-4.
60. Sa Del Fiol F, Tardelli Ferreira AC, Marciano JJ, Marques MC, Sant'Ana LL. Obesity and the use of antibiotics and probiotics in rats. *Chemotherapy*. 2014;60(3):162-7. doi:10.1159/000371737.

61. Olimpio F. Avaliação da microbiota intestinal e alterações de peso de animais expostos à tetraciclina e ao *Lactobacillus gasseri*. 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade de Sorocaba, Sorocaba, 2016.
62. Cox LM, Blaser MJ. Antibiotics in early life and obesity. *Nature Reviews Endocrinology*. 2015;11(3):182-90. doi: 10.1038/nrendo.2014.210.
63. Murphy EF, Clarke SF, Marques TM, et al. Antimicrobials: Strategies for targeting obesity and metabolic health? *Gut Microbes*. 2013;4(1):48-53. doi: 10.4161/gmic.22328.
64. Riley LW, Raphael E, Faerstein E. Obesity in the United States – dysbiosis from exposure to low-dose antibiotics? *Frontiers in Public Health*. 2013;1:69. doi: 10.3389/fpubh.2013.00069.
65. Principi N., Esposito S. Antibiotic administration and the development of obesity in children. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2016;47(3):171-7. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.12.017.



Cuidado Farmacêutico aos Pacientes com Dengue e Zika

Luciane Cruz Lopes

Cristiane de Cássia Bergamaschi

Bruna Mateus de Castilho

Alan Maicon de Oliveira

Arielly Souza Mariano Ruano

Fisiopatologia e princípios gerais dos tratamentos de infecções pelos vírus da dengue e do zika

- A infecção pelo vírus da dengue: aspectos epidemiológicos, diagnóstico e fisiopatologia

Infecções por dengue ocorrem por meio da transmissão de um dos sorotipos do vírus (DENV 1-4) pelo mosquito do gênero *Aedes*, sendo no Brasil o principal transmissor da doença o *Aedes aegypti*. O termo dengue é de origem espanhola e foi usado para descrever as dores articulares de uma enfermidade que acometeu os ingleses durante sua colonização nas Índias ocidentais entre 1927-1928¹. A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera a dengue como o problema de saúde coletiva mais importante dos últimos anos. Cerca de 2,5 a 3,6 bilhões de pessoas vivem em áreas endêmicas, com o risco de serem infectadas pela doença^{2,3}.

Estimativas globais variam entre 50 e 200 milhões de infectados anualmente, e destes, 500 mil episódios são de dengue grave ou com sinais de alarme, necessitando de hospitalização e acima de 20 mil mortes anuais estão relacionadas à dengue^{2,4}. No Brasil, em 2015, foram registrados 1.649.008 casos prováveis de dengue no país (04/01/2015 a 02/01/2016). Nesse período, a região Sudeste registrou o maior número de casos prováveis (1.026.226 casos; 62,2%) em relação ao total do país, seguida das regiões Nordeste (311.519 casos; 18,9%), Centro-Oeste (220.966 casos; 13,4%), Sul (56.187 casos; 3,4%) e Norte (34.110 casos; 2,1%)⁵.

O vírus da dengue pertence à família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus*. Existem quatro sorotipos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4, e todos podem causar tanto a forma clássica da doença quanto sua forma mais grave, que pode levar à morte. Uma vez infectada por um dos sorotipos do vírus, a pessoa adquire uma imunidade vitalícia específica por aquele sorotipo⁶.

A inoculação do vírus na pele ocorre por meio da picada do mosquito infectado. Durante a fase aguda da doença o vírus está presente no sangue e sua liberação a partir desse compartimento coincide com o período de defervescência. O período de incubação do vírus é de 2 a 7 dias, podendo chegar a 15 dias^{7,8}.

O vírus da dengue é esférico, pequeno (possui cerca de 40-50 nanômetros de diâmetro), com capsídeo icosaédrico envolto por um envelope lipídico. A molécula do RNA se dispõe formando uma cadeia simples, com polaridade positiva. É composto por três proteínas estruturais: o capsídeo, a membrana e o envelope. O envelope de glicoproteína é responsável pela ligação e entrada viral, e é alvo antigênico para neutralização de anticorpos. Existem sete proteínas virais não estruturais que estão envolvidas na replicação viral, dentre elas encontram-se as proteínas NS1, 2a, 2b, 3, 4a, 4b e 5⁹.

Embora não tenha havido nenhuma associação definitiva dos tipos DENV com o curso clínico da doença, existem relatos sugerindo que o DENV-2 provoca a forma mais grave da doença com mais frequência do que os outros sorotipos e que DENV-4 provoca uma doença menos grave¹⁰⁻¹³. A infecção primária é a primeira infecção por DENV de um indivíduo, e a infecção secundária é qualquer infecção subsequente com um tipo DENV diferente da primeira. Dengue grave é mais comum em infecção secundária¹³ e pode ser afetada pela ordem na qual o indivíduo é infectado com os respectivos tipos de DENV⁷.

A OMS classifica a dengue em: suspeita de dengue, dengue com sinais de alarme e dengue grave⁷. O diagnóstico inicial da doença é clínico, seguido de exames para confirmação laboratorial para diferenciação entre outras arboviroses com sintomatologia semelhante¹⁴. A falta de diagnóstico preciso pode acarretar o manejo inadequado, permitindo que evolua clinicamente para forma grave, caracterizada por alterações hematológicas e hepáticas e manifestações hemorrágicas¹⁵.

A dengue com sinais de alarme é caracterizada por apresentar, além dos sintomas iniciais, dor abdominal, vômito persistente, ascite, sangramento de mucosas (nariz e gengiva), irritação, sonolência e letargia, hepatoesplenomegalia e diminuição na contagem das plaquetas^{16,17}. A evolução da dengue com sinais de alarme para a dengue grave ocorre rapidamente, sendo o diagnóstico precoce e a instituição do tratamento adequados fundamentais para a recuperação do paciente¹⁷. Na dengue grave há extravasamento de plasma, ascite, dificuldade respiratória, hemorragia, aumento das enzimas hepáticas, danos ao sistema nervoso central, coração e outros órgãos e choque¹⁵.

Os ensaios sorológicos são mais comumente utilizados para o diagnóstico de infecção por dengue, já que têm custo menor. Quando uma infecção por dengue ocorre em indivíduos que tenham sofrido uma infecção anterior por dengue, uma resposta imune secundária ocorre, o que gera níveis elevados de IgG através do estímulo de células B de memória a partir da infecção anterior, bem como uma resposta de IgM para a infecção atual. Por causa dos altos níveis de IgG competindo com IgM para ligação com o antígeno, um ensaio de captura de IgM pode ser usado¹⁸. A Figura 9.1 mostra o processo de diagnóstico das arboviroses zika e dengue.

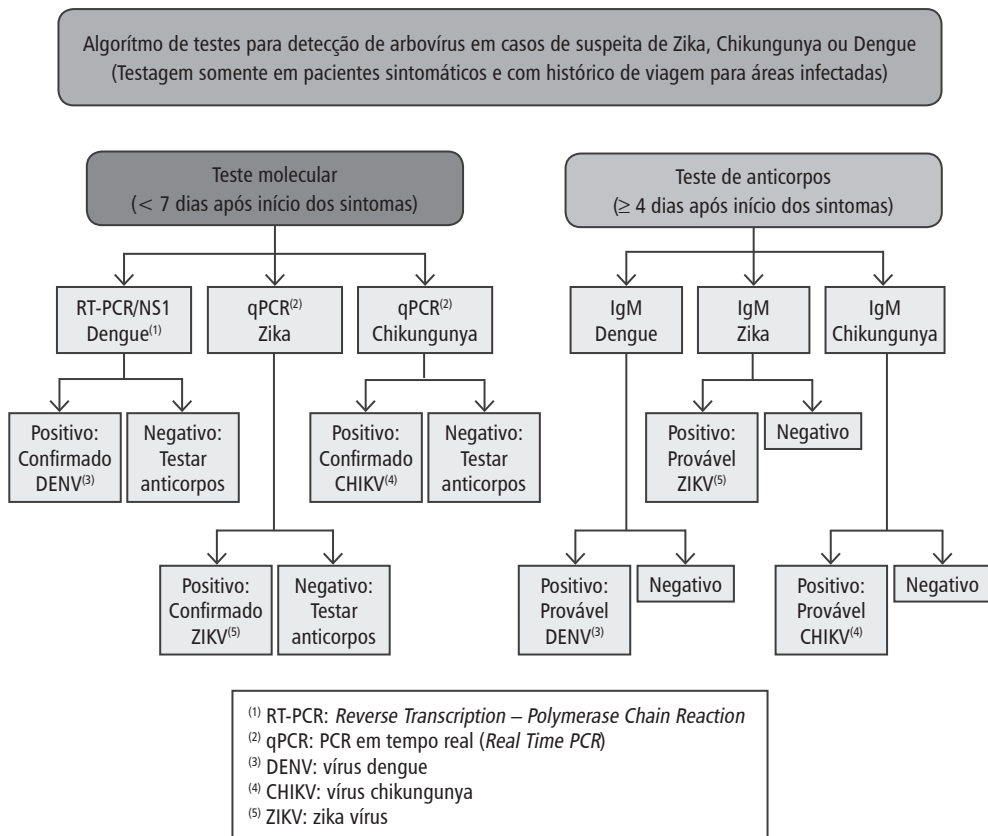


FIGURA 9.1. Fluxograma para o diagnóstico de zika e dengue (Fonte: CDC)¹⁹.

■ Zika vírus: aspectos epidemiológicos, diagnóstico e fisiopatologia

Assim como o vírus da dengue, o vírus do zika (ZIKAV) é um vírus RNA de cadeia simples, pertence ao gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*, categorizado como um arbovírus, ou seja, aquele que tem a sua transmissão realizada por insetos e pelo mesmo mosquito da dengue: o *Aedes aegypti*²⁰. Contudo, episódios de transmissão sexual, ocupacional e perinatal já foram compartilhados em informes publicados^{21,22}.

Também é importante argumentar que, considerando a localização geográfica, outras espécies de mosquitos podem ser potenciais vetores. Experimentos de laboratório já demonstraram resultados que detectaram o vírus, em alta taxa de infecção, em mosquitos da espécie *Culex quinquefasciatus*^{23,24}.

Na América do Sul, o Brasil notificou pela primeira vez as infecções por ZIKV no mês de maio do ano de 2015. Também foram relatados distúrbios associados à infecção com o vírus (Guillain-Barré e microcefalia). No entanto, há indicação de que o vírus tenha sido introduzido em 2013, durante a Copa das Confederações, competição de futebol que teve o país como sede²³.

Em 2016, a OMS anunciou Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional, com indício de casos em mais de 20 países e territórios das Américas. Além disso, um surto com milhares de episódios estava em andamento em Cabo Verde, na África ocidental²⁵. O último boletim epidemiológico divulgado pelo Ministério da Saúde do Brasil expõe que²⁶ "foram registrados 161.241 casos prováveis de febre pelo vírus zika no país (taxa de incidência de 78,9 casos/100 mil hab.), distribuídos em 1.840 municípios, dos quais 64.311 foram confirmados".

A apresentação clínica da doença, conhecida como a febre pelo vírus zika, manifesta-se por: exantema maculopapular, hiperemia conjuntival e febre baixa. Artralgia, mialgia e edema de extremidades também podem estar presentes. Os sintomas costumam persistir no período de 3 a 7 dias, contados a partir do seu início. Todavia, nem todos eles parecem seguir esse mesmo fluxo. A artralgia ainda pode estar presente 1 mês após o início^{7,27}.

Não é possível ainda afirmar o período exato em que a viremia se mantém e possa ser detectada. Acredita-se que o vírus possa ser identificado no espaço de tempo de até 4 a 7 dias em seguida ao aparecimento dos sintomas. A constatação de RNA viral é o diagnóstico laboratorial característico²⁸. Porém, estimativas citam que as manifestações clínicas em humanos estão presentes em apenas 18% das infecções. Assim, o portador assintomático da infecção torna-se mais constante. Devido a isso, a doença é fundamentada em raras descrições^{29,30}. Observou-se uma analogia relevante e possível, de que a síndrome de Guillain-Barré (SGB) seja originada pela infecção do vírus zika. A síndrome é uma neuropatia caracterizada por fraqueza muscular que evolui para paralisia³¹.

No Brasil, foi declarada emergência nacional de saúde pública pelo aumento anormal do número de casos de microcefalia. Em exames com amostras de líquido amniótico e tecidos de recém-nascidos indicaram a presença do vírus zika²⁰. Recente Informe Epidemiológico do Ministério da Saúde do Brasil, que tem o objetivo de descrever o padrão epidemiológico de ocorrência de microcefalias relacionadas às infecções congênicas no território nacional, publicou que: até 25 de junho de 2016, 8.165 casos haviam sido notificados, segundo as definições do Protocolo de vigilância (recém-nascido, natimorto, abortamento ou feto). Desses, 3.061 (37,5%) casos permaneciam em investigação e 5.104 casos foram investigados e classificados, sendo 1.638 confirmados para microcefalia e/ou alteração do SNC sugestivos de infecção congênita e 3.466 descartados³².

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS), utiliza a reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) como teste molecular direto para atestar a infecção pelo vírus zika. Amostras de sangue ou urina podem ser utilizadas para a realização do exame. Na urina, utilizando o método descrito, o vírus pode ser encontrado até 15 dias subsequentemente à infecção. Vale ressaltar que o exame não está disponível amplamente e determina-se cautela para a realização do mesmo (pacientes com suspeita clínica e com histórico de viagem para áreas infectadas). Uma resposta negativa para este tipo de investigação não conclui o diagnóstico, a próxima etapa seria a averiguação da presença de anticorpos^{27,33}.

Ademais, a detecção de anticorpos circulantes caracteriza a metodologia indireta do diagnóstico laboratorial. Os anticorpos (IgM) são reconhecíveis depois de

4 dias e até 2 a 12 semanas após a exposição à infecção, bem como são detectáveis por: ELISA; imunofluorescência indireta; imunocromatografia (teste rápido)³³. Enfatiza-se que os resultados falso-positivos podem ser uma desvantagem desse procedimento, exibindo reações cruzadas com outros vírus do mesmo gênero, por exemplo, como o vírus da febre amarela e da dengue³³.

■ Princípios gerais dos tratamentos da dengue e da zika

O tratamento dessas condições clínicas é feito para aliviar os sintomas ou preventivo para evitar potenciais complicações, isto é, não há métodos terapêuticos que ajam diretamente no vírus ou na sua replicação, sendo possível tratar apenas sintomas decorrentes da doença ou seus desfechos⁷. Devido a isso, torna-se fundamental o manejo do paciente avaliando seu histórico clínico (data do início dos sintomas; avaliação dos sinais de alerta; hipertensão; diabetes *mellitus*; obesidade; gravidez; entre outros), exame físico e exames laboratoriais. Por meio desses procedimentos é possível que o clínico confirme o diagnóstico e a gravidade do mesmo⁷. Via de regra, as condutas consistem em hidratação oral ou reposição volêmica e uso de medicamentos analgésicos/antipiréticos. Mais precisamente, os fármacos indicados são apenas o paracetamol ou a dipirona^{7,15}.

Vale ressaltar que a dipirona é indicada no protocolo brasileiro, porém a OMS cita em suas orientações apenas o paracetamol, pois a dipirona não está disponível em muitos países. Além disso, o uso do paracetamol deve ser monitorado, pois o fármaco pode ter atividade hepatotóxica em doses elevadas. Ademais, medicamentos que podem induzir a hemorragia ou agravar o sangramento, como o ácido acetilsalicílico (AAS) ou outros anti-inflamatórios não esteroides (AINE), são contraindicados no caso da dengue^{7,15}. Dipirona e paracetamol foram descritos no Capítulo 1 deste livro.

Medidas preventivas: repelentes de insetos

Conforme os *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) nos Estados Unidos e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) no Brasil, o uso de repelentes é o meio mais eficaz de se proteger contra doenças transmitidas por mosquitos, desde que estejam devidamente registrados e comercializados legalmente^{34,35}. Os repelentes atuam formando uma camada de vapor com odor repulsivo aos insetos, mantendo-os afastados por um período da pele, de roupas ou superfícies. Os repelentes de uso tópico podem ser de origem sintética ou natural³⁶.

A Anvisa classifica os repelentes de pele como produtos cosméticos, sendo as substâncias ativas sintéticas registradas: o DEET, a icaridina e o IR3535. No Brasil existem produtos registrados contendo substâncias ativas como o extrato vegetal ou óleo de citronela³⁷. Os ativos utilizados no Brasil estão dentre os utilizados nos Estados Unidos, exceto pelo óleo de eucalipto limão e o PMD (p-metano-3,8-diol ou para-metano-diol), um constituinte do óleo de eucalipto limão que apresenta eficiente atividade repelente³⁸. Com relação às substâncias ativas de origem natural, se usadas sozinhas podem apresentar leves irritações dos olhos e raramente irritação da pele. Também, por serem utilizadas na maioria das vezes como óleos,

são consideradas altamente voláteis, conferindo um curto tempo de proteção^{39,40}. Os produtos regularizados na ANVISA contendo substâncias ativas naturais, à base de citronela, andiroba e óleo de cravo não possuem comprovação de eficácia até o momento, e são usados, atualmente, sempre com outra substância como princípio ativo, por exemplo, com o DEET³⁷.

O tempo de proteção dos repelentes está relacionado diretamente com a concentração, quanto maior a concentração (desde que esteja dentro dos limites de segurança), maior o tempo de proteção⁴¹. Os repelentes registrados nos Estados Unidos e no Brasil, quando usados nas concentrações recomendadas pelos CDC, apresentam eficácia contra várias espécies de mosquitos, incluindo o *Aedes aegypti*, transmissor dos vírus da dengue, zika, chikungunya e febre amarela (Tabela 9.1)⁴².

Alguns fatores podem interferir na eficácia dos repelentes, como substâncias exaladas pela pele, suor, umidade, calor (cada 10°C a mais na temperatura ambiente podem reduzir a eficácia do repelente em até 50%), a presença do estradiol (hormônio feminino) e a prática de atividades físicas^{46,47}. Independentemente da substância ativa, os CDC sugerem algumas recomendações quanto ao uso de repelentes tópicos (Quadro 9.1)⁴³⁻⁴⁵.

<p>Quadro 9.1</p> <p>Recomendações gerais quanto ao uso dos repelentes de insetos</p>	
	Recomendações para uso correto e seguro dos repelentes de insetos
1	Leia o rótulo e atente-se às informações do produto, como modo de usar e tempo de proteção
2	Para repelir o <i>Aedes aegypti</i> , aplique o repelente sobre as áreas expostas da pele entre o amanhecer e o anoitecer
3	Caso use protetor solar, aplique o protetor solar antes e o repelente depois; o tempo de proteção do protetor é mais curto e requer mais aplicações
4	A reaplicação muito frequente de combinações de protetor e repelente pode causar irritações cutâneas (efeito tóxico) associadas aos repelentes
5	A duração do efeito do repelente depende de qual é a substância ativa e em qual concentração ela se encontra
6	Não aplique repelente sobre as áreas cobertas por roupas
7	Não usar sobre áreas com lesões ou inflamadas, nessas áreas a absorção é maior e pode gerar efeito tóxico
8	Evitar contato com os olhos e boca
9	Usar <i>sprays</i> e aerossóis em áreas abertas, evitando o contato com alimentos e a inalação do produto
10	Em casos de irritação local, lavar a área com água e sabão e suspender o uso do produto
11	Não use repelentes em crianças menores de 2 meses de idade
12	Não aplique sobre as mãos de crianças. Sempre lave as mãos após o manuseio do produto
13	Não permita que crianças manuseiem repelentes
14	Não durma com repelente sobre a pele

Tabela 9.1
Características das substâncias ativas sintéticas e naturais usadas como repelentes de insetos.

	DEET	Icaridina	IR 3535	Eucalipto limão	Citronela
Nomenclatura ³⁷	N,N-Diethyl-3-methylbenzamide ¹	1-piperidinecarboxylic acid 2-(2-hydroxyethyl)-1-methylpropylester ¹	Ethyl 3-lacetyl(butyl) amino]propanoate ¹	<i>Corimba citriodora</i> ²	<i>Cymbopogon nardus</i> ²
Nome comercial ³⁷	Dietiltoluidina	Picaridina ou KBR 3023	IR3535 ou EBAAP	-	-
Concentração ^{36,43}	• 10 a 30%	• 20 a 25%	• 20%	• 10 a 30%	• 5 a 15%
Nível de evidência ^{43,3}	• A I	• A II	-	• A II	-
Uso em crianças ^{37,43}	• Não deve ser usado em menores de 2 anos de idade • Em crianças entre 2 e 12 anos a concentração máxima é 10%, e as aplicações são restritas a três vezes ao dia	• Não deve ser usado em menores de 2 anos de idade	• É o único que pode ser usado a partir dos 6 meses de idade	• Recomendado para crianças maiores de 3 anos de idade	• Recomendado para crianças maiores de 2 anos
Uso durante a gravidez ⁴⁴	• Embora o DEET atravessa a placenta, não foram evidenciados efeitos adversos sobre o desenvolvimento embrionário humano, sendo considerado seguro	• Não há restrições de uso durante a gravidez	• Possui bom perfil de segurança, sendo recomendado para grávidas	• Não há estudos em mulheres expostas ao óleo de eucalipto limão ou PMD durante a gravidez	• Não há estudos em mulheres expostas à citronela durante a gravidez
Uso com protetor solar ⁴⁵	• Recomenda-se primeiro aplicar sobre a pele o protetor solar, e após o tempo de absorção do protetor aplica-se o repelente	• Recomenda-se primeiro aplicar sobre a pele o protetor solar, e após o tempo de absorção do protetor aplica-se o repelente	• Recomenda-se primeiro aplicar sobre a pele o protetor solar, e após o tempo de absorção do protetor aplica-se o repelente	-	-

¹ Nomenclatura estabelecida pela *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC).

² Nome científico.

³ Nível de evidência para recomendação dos métodos repelentes: Nível I - forte recomendação; Nível II - ação recomendada; Nível III - ação pouco recomendada. A - recomendação é baseada em um ou mais estudos de nível I.

Cuidado farmacêutico aos pacientes infectados pelos vírus da dengue ou zika

Tendo visto que não há tratamento específico para dengue e zika, o mesmo deve se basear no uso de medicamentos para alívio dos sintomas e na hidratação do paciente⁷. Desta forma, o acompanhamento farmacêutico deve observar aspectos relacionados à efetividade à segurança no uso dos medicamentos, principalmente nos pacientes que apresentam comorbidades ou risco para a automedicação⁴⁸. Esteja o paciente com suspeita ou com a doença diagnosticada, cabe ao farmacêutico convidar o paciente para realizar o acompanhamento farmacoterapêutico⁴⁸.

O Formulário 1 (Quadro 9.2) descreve os dados do paciente, da doença e de comorbidades para melhor conhecimento do perfil do paciente⁴⁸. Durante a anamnese o farmacêutico deve pesquisar a presença de febre (referida ou medida) e de outros sintomas; sinais de alarme; as alterações gastrointestinais, as alterações do estado da consciência e a diurese do paciente (frequência nas últimas 24 horas, volume e hora da última micção), além da presença de outras comorbidades: história de convulsão febril, diabetes, asma, insuficiência cardíaca, doenças reumáticas, consumo abusivo de álcool, anemia falciforme, talassemia e hipertensão arterial sistêmica.

Quadro 9.2		
Formulário 1 – Informações do paciente e dos problemas de saúde		
Dados sociodemográficos		
Nome:		
Telefone:		
Endereço:		nº
Bairro:	Cidade:	Estado:
Sexo:	Idade:	
Estado civil:		Grau de escolaridade:
Profissão:		
Gestante:		
Lactente:		
Viajou nos últimos 14 dias para área onde esteja ocorrendo transmissão dessas doenças? () Sim () Não		
Apresentou febre entre 2 a 7 dias? () Não () Sim		
Informar a temperatura apresentada: _____		
Queixas do paciente (descrição dos sintomas):		

Continua >>

>> Continuação

<p>Quadro 9.2.</p> <p>Formulário 1 – Informações do paciente e dos problemas de saúde</p>	
<p>Manifestações relatadas pelo paciente:</p> <p>() Vômitos</p> <p>() Náuseas</p> <p>() Gastrite</p> <p>() Exantema</p> <p>() Mialgias</p> <p>() Artralgia</p> <p>() Cefaleia</p> <p>() Dor retro-orbital</p> <p>() Petéquias</p> <p>() Sangramento de mucosas (p. ex., gengival)</p> <p>() Sangue nas fezes</p> <p>() Oligúria</p> <p>() Hipotensão postural e/ou lipotímia</p> <p>() Sonolência ou irritabilidade</p> <p>() Letargia</p> <p>() Tontura</p> <p>() Desconforto respiratório</p> <p>() Dores abdominais</p> <p>() Hipotermia</p> <p>() Hipotensão arterial</p> <p>() Pressão arterial convergente (PA diferencial < 20 mmHg)</p> <p>() Choque</p> <p>() Pulso rápido e fino</p> <p>() Enchimento capilar lento (> 2 segundos)</p>	
<p>Outros problemas de saúde (início/término, controlado/não controlado, preocupa muito/preocupa pouco):</p>	
1.	Diabetes <i>mellitus</i>
2.	Hipertensão arterial sistêmica
3.	Doença pulmonar obstrutiva crônica
4.	Doenças hematológicas crônicas (principalmente anemia falciforme e púrpuras)
5.	Doença renal crônica
6.	Hepatopatias
7.	Doenças autoimunes
8.	Asma
9.	Obesidade
10.	Descrever outras doenças

As manifestações hemorrágicas na dengue são causadas por alterações vasculares, plaquetopenia e coagulopatia de consumo, devendo ser investigadas clínica e laboratorialmente, como a prova do laço, tempo de protrombina, tempo de trombo-plastina parcial ativada, plaquetometria, produto de degradação da fibrina, fibrinogênio e D-dímero⁴⁹.

Em geral, a conduta terapêutica mais indicada para o tratamento sintomático destas doenças (sem sinais de alarme) é o uso de analgésicos ou antipiréticos e fluidos para manter a hidratação. No Brasil, indica-se o uso do paracetamol e/ou dipirona, diferente do que é preconizado em outros países, onde não se faz mais o uso da dipirona devido aos efeitos adversos^{7,15,49}. Os AINE (ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, nimesulida, diclofenaco ou associações, entre outros) não devem ser utilizados devido à possibilidade de sangramentos, desde que manifestações hemorrágicas podem ocorrer com relativa frequência^{7,49}.

Um dos pilares para o tratamento de suporte é a hidratação, que pode se estabelecer por meio da fluidoterapia intravenosa. Contudo, existe alta probabilidade de esta conduta ser seguida em excesso e em um fluxo acelerado. Tal fato pode ocasionar complicações como a sobrecarga hídrica ou acúmulo anormal de fluidos, propiciando episódios de aumento da pressão venosa jugular, congestão facial, edema pulmonar, ascite ou derrame pleural⁵⁰.

Diante disso recomenda-se cautela e gerenciamento na manutenção da hidratação e administração de fluidos. Em casos de sobrecarga, deve-se avaliar o paciente, restringir a fluidoterapia intravenosa e, se for necessário, prosseguir até a estabilização do paciente, com a administração de furosemida⁵¹. O acompanhamento pelo farmacêutico por meio de medidas que avaliem a melhora do paciente, pode ser feito com base nas medidas de efetividade descritas no Formulário 2 (Tabela 9.2).

Tabela 9.2
Formulário 2 – Medidas de acompanhamento farmacoterapêutico
de pacientes com casos confirmados de dengue e zika

Medidas	Data do 1º encontro	Data do 2º encontro	Data do 3º encontro
Melhora de sinais e sintomas reportados pelo paciente			
Presença de febre			
Hemograma completo (leucopenia)			
Exames de função hepática (AST e ALT)			
Plaquetopenia			
Albumina sérica			
Tempo de protrombina			
Tempo de protrombina parcial			

AST: Aspartato transaminase; ALT: alanina transaminase.

A terapia utilizada no combate aos sintomas pode também ser precursora de eventos não desejados e potencializar os danos ao paciente. Sendo assim, faz-se necessária a monitoração da segurança dos medicamentos, garantindo e melhorando sua efetividade, bem como proporcionando confiança para os usuários⁵². A Tabela 9.3 descreve os eventos adversos da terapia recomendada no tratamento de suporte destas doenças.

O uso do paracetamol, sem orientação adequada, pode ocasionar superdosagem⁵³. A metabolização do paracetamol no organismo pode resultar em metabólitos classificados como não tóxicos, excretados na urina. Porém, esse processo de metabolização também pode resultar em um metabólito que possui ação potencialmente tóxica: N-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI). O NAPQI torna-se prejudicial, geralmente, quando acontece a ingestão de uma dose elevada do medicamento, impedindo o próprio organismo de fazer a sua desintoxicação, levando à morte de hepatócitos e consequente insuficiência hepática⁵⁴⁻⁵⁶.

Após a exposição à superdosagem os sintomas podem ser inespecíficos ou não estar presentes, bem como são dependentes do tempo da exposição para se manifestarem. Todavia, náuseas, vômitos, dor abdominal, sudorese, letargia e mal-estar geral podem sugerir a hepatotoxicidade em sua primeira fase⁵⁷⁻⁵⁹. A anamnese e o histórico do paciente são elementos fundamentais para o diagnóstico de overdose de paracetamol. A mensuração do nível sérico de paracetamol, a avaliação da função hepática (ALT – alanina transaminase ou TGP – transaminase glutâmica pirúvica sérica e de AST – aspartato transaminase ou TGO – transaminase glutâmica oxalacética sérica) e da função renal e dos distúrbios da coagulação podem auxiliar no diagnóstico⁵⁸. Nível de AST superior a 1.000 unidades internacionais/L designa hepatotoxicidade⁶⁰.

A exposição ao medicamento dipirona pode provocar uma condição clínica denominada anemia aplásica⁶¹, caracterizada pela redução de hemácias, leucócitos e plaquetas (pancitopenia)⁶². Alguns fatores podem ser manifestados, comumente, nesta condição, e indicar a presença desta anemia: infecções recorrentes, fadiga, palidez, taquicardia, dispneia, sangramentos periódicos ou aptidão em apresentar hematomas⁶³. Diante desse quadro clínico, alguns exames laboratoriais iniciais podem ser solicitados, como hemograma, contagem de reticulócitos e biópsia da medula óssea, a fim de confirmar o evento⁶⁴.

A preocupação com a contraindicação do uso do medicamento para a dengue é devida ao risco de sangramento, desde que a própria doença pode ocasionar episódios hemorrágicos devido ao déficit plaquetário sugestivo do diagnóstico¹⁵.

Os AINE, devido ao seu mecanismo de ação no organismo, fazem com que a mucosa fique mais desprotegida. Em consequência disso esse revestimento fica mais predisposto a apresentar lesões e desencadear úlcera péptica ou gastrites, sendo fator de risco para hemorragias do aparelho digestivo^{67,68}. O uso de medicamentos com ação anticoagulante e antiagregantes plaquetários (entre eles, o ácido acetilsalicílico) deve ser avaliado diante das distintas situações que fazem com que os pacientes estejam utilizando esse tipo de medicamento. A relação risco-benefício necessita ser destacada, tal como o gerenciamento da farmacoterapia¹⁵.

Tabela 9.3
Eventos adversos descritos para a terapia
recomendada no tratamento suporte de dengue e zika

*Hidratação/Fluidoterapia	*Paracetamol	*Dipirona
Sobrecarga hídrica: edema pulmonar, derrame pleural, congestão facial, pressão venosa jugular elevada e ascite	Hepatotoxicidade, insuficiência hepática. Prurido, pustulose generalizada exantemática, síndrome aguda de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica. Obstipação, náusea, vômitos. Cefaleia, insônia, agitação. Atelectasia. Pneumonite	Hipotensão, <i>rash</i> cutâneo, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Lyell, diaforese, porfíria intermitente aguda, náuseas, vômitos, irritação gástrica, xerostomia, agranulocitose, anemia hemolítica, anemia aplásica, trombocitopenia, leucopenia, anafilaxia, broncoespasmo, alveolite, pneumonite, vasculite, hepatite, sonolência, cansaço, dor de cabeça, insuficiência renal aguda e nefrite intersticial aguda

*49,50,65 Evento adverso de medicamento: qualquer ocorrência médica desfavorável que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento⁶⁶.

Por exemplo, pacientes submetidos à angioplastia coronariana com inserção de *stent* e em uso de AAS e clopidogrel devem ser monitorados diariamente, com avaliação quantitativa das plaquetas. Se for constatada uma deficiência significativa na função plaquetária (plaquetas entre $30\text{--}50 \times 10^9/\text{L}$), deverá ser conduzida a supervisão do paciente em leito de observação. Além disso, se a contagem de plaquetas apresentar resultado $< 30 \times 10^9/\text{L}$, o uso de AAS e clopidogrel deverá ser descontinuado, com o paciente em leito hospitalar e avaliação constante da função plaquetária (Figura 9.2)¹⁵.

Nos casos de angioplastia coronariana com inserção de *stent* (*stent* convencional: superior a 1 mês; *stent* farmacológico: superior a 6 meses), tal como em pacientes em prevenção de recidiva (profilaxia secundária) de doença arterial coronária ou cerebrovascular, deve-se seguir o mesmo manejo anteriormente citado, porém o paciente estará em uso apenas do AAS¹⁵.

Já os pacientes em situações de risco trombótico elevado, em uso de varfarina sódica, também necessitam de acompanhamento diário com avaliação do tempo de atividade da protrombina (TAP) e análise quantitativa das plaquetas. Se as plaquetas apresentarem contagem entre $30\text{--}50 \times 10^9/\text{L}$, o paciente deverá ser conduzido para internação em leito hospitalar, suspender a varfarina e substituir o seu uso por heparina não fracionada. No caso de evolução e agravamento do episódio (plaquetas $< 30 \times 10^9/\text{L}$) os anticoagulantes deverão ser descontinuados, conduzir supervisão do paciente em internação e permanecer com avaliação quantitativa das plaquetas e TAP, diariamente (Figura 9.3)¹⁵.

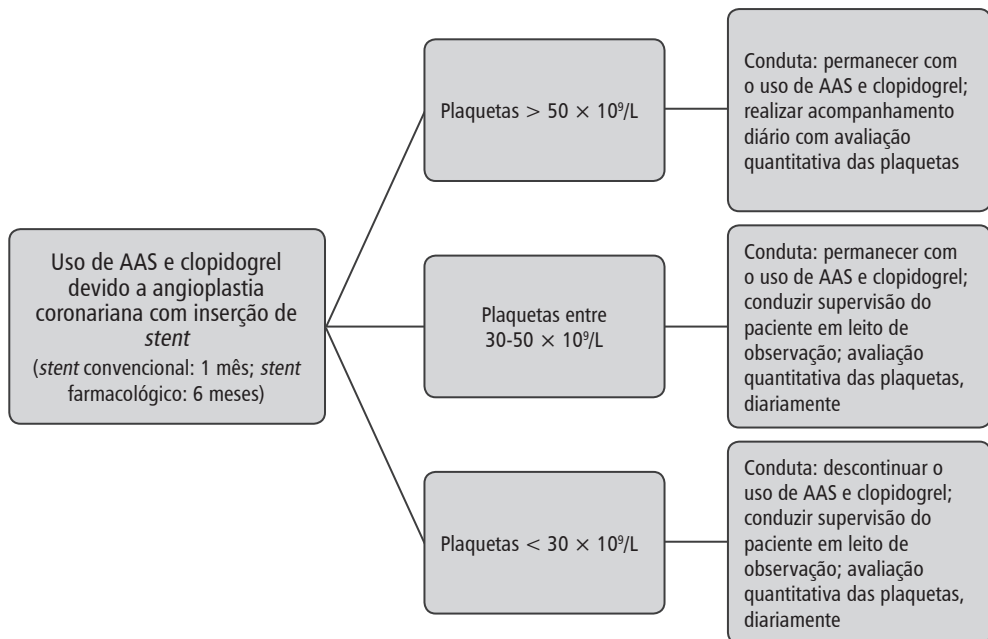


FIGURA 9.2. Manejo da administração de antiplaquetários em pacientes adultos^{15,4}

⁴ Nos casos de angioplastia coronariana com inserção de *stent* (*stent* convencional: superior a 1 mês; *stent* farmacológico: superior a 6 meses), tal como nos pacientes em prevenção de recidiva (profilaxia secundária) de doença arterial coronária ou cerebrovascular, deve-se seguir o mesmo manejo, porém com o uso apenas do AAS⁹.

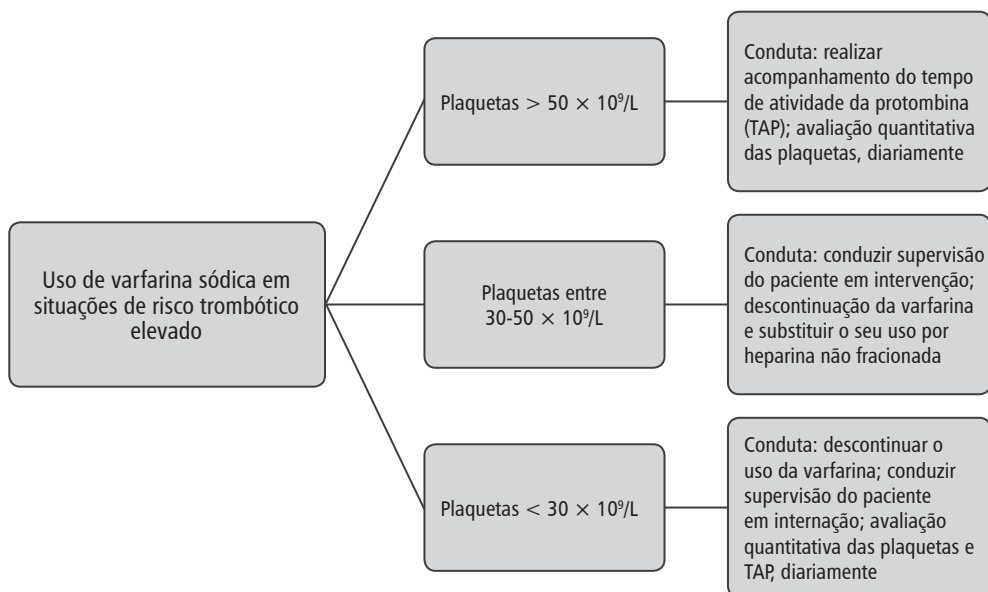


FIGURA 9.3. Manejo da administração de anticoagulante oral em pacientes adultos¹⁵.

O Formulário 3 (Quadro 9.3) pode contribuir com o farmacêutico na descrição de outros possíveis problemas relacionados aos medicamentos utilizados como suporte no tratamento das doenças.

Quadro 9.3 Formulário 3 – Lista de problemas relacionados à farmacoterapia	
Seleção e prescrição	
<input type="checkbox"/>	Medicamento não recomendado ou contraindicado
<input type="checkbox"/>	Medicamento sem indicação clínica
<input type="checkbox"/>	Doses inadequadas
<input type="checkbox"/>	Forma farmacêutica ou via de administração inadequada
<input type="checkbox"/>	Frequência ou horários de administração inadequados
<input type="checkbox"/>	Duração do tratamento inadequada ou ausente
<input type="checkbox"/>	Interação medicamentosa
<input type="checkbox"/>	Condição clínica não tratada
<input type="checkbox"/>	Necessidade de medicamento adicional
<input type="checkbox"/>	Outros problemas de seleção e prescrição
Administração e adesão ao tratamento	
<input type="checkbox"/>	Omissão ou redução de doses pelo paciente ou cuidador
<input type="checkbox"/>	Adição de doses pelo paciente ou cuidador
<input type="checkbox"/>	Técnica de administração incorreta
<input type="checkbox"/>	Frequência ou horário de administração incorreto
<input type="checkbox"/>	Duração do tratamento incorreta
<input type="checkbox"/>	Continuação indevida do medicamento pelo paciente
<input type="checkbox"/>	Paciente não iniciou o tratamento
<input type="checkbox"/>	Uso abusivo do medicamento
<input type="checkbox"/>	Outros problemas de administração ou adesão não especificados
Dispensação ou manipulação	
<input type="checkbox"/>	Medicamento incorreto
<input type="checkbox"/>	Dose incorreta
<input type="checkbox"/>	Forma farmacêutica incorreta
<input type="checkbox"/>	Duplicidade terapêutica entre prescrições
<input type="checkbox"/>	Desvio de qualidade aparente
<input type="checkbox"/>	Uso de medicamento vencido
<input type="checkbox"/>	Outros problemas relacionados à qualidade
Monitoração de parâmetros	
<input type="checkbox"/>	Necessidade de monitoramento laboratorial
<input type="checkbox"/>	Necessidade de automonitoramento

Continua >>

>> Continuação

<p>Quadro 9.3.</p> <p>Formulário 3 – Lista de problemas relacionados à farmacoterapia</p>	
Não efetividade do tratamento	
<input type="checkbox"/>	Tratamento não efetivo com causa identificada
<input type="checkbox"/>	Tratamento não efetivo sem causa definida
Reação adversa a medicamento/efeito adverso	
<input type="checkbox"/>	Reação adversa dose-dependente (tipo A)
<input type="checkbox"/>	Reação alérgica ou idiossincrática (tipo B)
<input type="checkbox"/>	Reação por exposição crônica ao medicamento (tipo C)
<input type="checkbox"/>	Reação retardada/teratogênese (tipo D)
<input type="checkbox"/>	Efeitos de descontinuação de um medicamento (tipo E)
<input type="checkbox"/>	Reação adversa não especificada

Fonte: Adaptação de Brasil, 2014⁶⁹.

Acerca de todas essas informações descritas, é imprescindível e de extrema importância que, na suspeita ou confirmação de episódios de eventos adversos relacionados aos medicamentos, seja realizado o registro do caso por meio de notificação para o órgão de vigilância responsável. Essa medida torna possível a divulgação de alertas, bem como proporciona argumentos que evidenciam a causalidade do evento. Ademais, com esse método contribui-se com a robustez do conhecimento do perfil de segurança dos medicamentos⁷⁰.

No Brasil as notificações podem ser realizadas no portal da ANVISA, utilizando o Sistema Nacional de Notificações em Vigilância Sanitária (NOTIVISA). Cidadão, paciente, familiar, profissional de saúde e instituição de saúde podem ser os autores desses registros e efetivar o cadastro no sistema conforme a sua especificação (<http://portal.anvisa.gov.br/notivisa>).

As intervenções farmacêuticas, além de terem como objetivo a efetividade e segurança do tratamento do paciente, devem ser focadas na educação em saúde e no aconselhamento do paciente. Para facilitar o entendimento das intervenções farmacêuticas, o Formulário 4 (Quadro 9.4) descreve uma lista com a especificação de cada categoria, conforme as situações encontradas.

O farmacêutico deve reforçar junto aos pacientes a importância do acompanhamento médico periódico, da hidratação e do repouso para ajudar na atenção e prevenção dos agravos de doenças⁷¹.

As unidades de Atenção Básica possuem papel primordial para avaliação e monitoramento desses casos. Não há necessidade de acompanhamento diário da maioria dos pacientes, devendo estes ser orientados a retornar à unidade de saúde em caso de persistência da febre por mais de 5 dias, aparecimento de sinais de gravidade ou persistência dos danos articulares²⁷.

Os pacientes de grupo de risco (gestantes, pacientes com comorbidades, idosos e menores de 2 anos de idade) também devem ser acompanhados ambulatorio-

Quadro 9.4
Formulário 4 – Lista de intervenções farmacêuticas

- Orientações sobre os tratamentos medicamentosos de forma geral
- Orientações sobre os tratamentos não farmacológicos
- Recomendação para realização de exame laboratorial
- Recomendação e treinamento para automonitoramento
- Orientações sobre a necessidade de um novo medicamento
- Orientações sobre a suspensão ou retirada de medicamento
- Orientações sobre a substituição de medicamento
- Alteração de forma farmacêutica ou via de administração
- Alteração do esquema posológico (esta intervenção pode ser feita sem consultar o prescritor, caso não tenha sido especificado o horário de administração na receita)
- Encaminhamento a outros profissionais da saúde
- Outros encaminhamentos não especificados

Fonte: Adaptação de Brasil, 2014⁶⁹.

rialmente; no entanto, esses pacientes necessitam de uma observação diferenciada pelo risco de desenvolvimento das formas graves da doença, razão pela qual devem ser acompanhados diariamente até o desaparecimento da febre e ausência de sinais de gravidade⁷².

A melhor maneira de combater a epidemia da dengue e zika é eliminar o vetor. Portanto, o farmacêutico deve orientar e conscientizar a população sobre as medidas de prevenção, esclarecendo sobre a eliminação de criadouros do *Aedes aegypti*⁴⁸.

■ Referências

1. Holmes EC, Twiddy SS. The origin, emergence and evolutionary genetics of dengue virus. *Infection, genetics and evolution*. 2003;3(1):19-28.
2. Guzmán MG, Kouri G. Dengue: an update. *The Lancet infectious diseases*. 2002;2(1):33-42.
3. Shepard DS, Coudeville L, Halasa YA, Zambrano B, Dayan GH. Economic impact of dengue illness in the Americas. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2011;84(2):200-7.
4. Gubler DJ. The global emergence/resurgence of arboviral diseases as public health problems. *Archives of medical research*. 2002;33(4):330-42.
5. Brasil. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 48, 2015. *Boletim Epidemiológico Secretaria de Vigilância em Saúde Ministério da Saúde*. 2015;46(44):1-9.
6. Figueiredo LTM. Dengue in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2012;45(3):285.
7. Organization WHO. *Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition*. 2009.
8. Tsai T, Vaughn D, Solomon T. *Flaviviruses (Yellow fever, Dengue, Dengue hemorrhagic fever, Japanese encephalitis, West Nile encephalitis, St Louis encephalitis, tick-borne encephalitis)*. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 1927-50.
9. Lok S-M. The interplay of dengue virus morphological diversity and human antibodies. *Trends in microbiology*. 2016;24(4):284-93.
10. Balmaseda A, Hammond SN, Perez L, Tellez Y, Saborio SI, Mercado JC, et al. Serotype-specific differences in clinical manifestations of dengue. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2006;74(3):449-56.

11. Costa RL, Voloch CM, Schrago CG. Comparative evolutionary epidemiology of dengue virus serotypes. *Infection, Genetics and Evolution*. 2012;12(2):309-14.
12. Leitmeyer KC, Vaughn DW, Watts DM, Salas R, Villalobos I, Ramos C, et al. Dengue virus structural differences that correlate with pathogenesis. *Journal of virology*. 1999;73(6):4738-47.
13. Sharp TM, Hunsperger E, Santiago GA, Muñoz-Jordan JL, Santiago LM, Rivera A, et al. Virus-specific differences in rates of disease during the 2010 Dengue epidemic in Puerto Rico. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(4):e2159.
14. Chaves MRO, Bernardo AS, Bernardo CD, Dias Filho JS, Cintra de Paula HS, Passos XS. Dengue, Chikungunya e Zika: a nova realidade brasileira Dengue, Chikungunya and Zika: new brazilian reality. Disponível em: <<https://biographia.wordpress.com/2016/03/23/dengue-chikungunya-e-zika-a-nova-realidade-brasileira/>>. Acessado em:
15. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. Brasília: (DF); 2016.
16. Antunes AC, Oliveira GL, Nunes LI, Guedes Filho LA, Prado RS, Henriques HR, et al. Evaluation of the diagnostic value of the tourniquet test in predicting severe dengue cases in a population from Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2013;46(5):542-6.
17. Mayxay M, Phetsouvanh R, Moore CE, Chansamouth V, Vongsouvath M, Sisouphone S, et al. Predictive diagnostic value of the tourniquet test for the diagnosis of dengue infection in adults. *Tropical Medicine & International Health*. 2011;16(1):127-33.
18. Gubler DJ. Dengue, urbanization and globalization: the unholy trinity of the 21st century. *Tropical medicine and health*. 2011;39(4 Supl.):S3-S11.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Orientações para laboratórios dos EUA para testes de infecção pelo zika vírus: CDC [Atualizada em: 16 Nov 2016]. Zika Vírus. Disponível em: <<https://portugues.cdc.gov/zika/laboratories/lab-guidance.html>>. Acessado em: 17 abr. 2017.
20. Kindhauser MK, Allen T, Frank V, Santhana RS, Dye C. Zika: the origin and spread of a mosquito-borne virus. *Bull World Health Organ*. 2016;94(9):675-86C.
21. Besnard M, Laster S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro surveill*. 2014;19(13):20751.
22. Foy BD. Probable Non-Vector-borne Transmission of Zika Virus, Colorado, USA-Volume 17, Number 5—May 2011-Emerging Infectious Disease journal - CDC. 2011.
23. Musso D, Baud D, Gubler D. Zika virus: what do we know? *Clinical Microbiology and Infection*. 2016;22(6):494-6.
24. Musso D, Gubler DJ. Zika virus. *Clinical microbiology reviews*. 2016;29(3):487-524.
25. Hayes EB. Zika Virus Outside Africa-Volume 15, Number 9—September 2009-Emerging Infectious Disease journal - CDC. 2009.
26. Brasil. Monitoramento dos casos de dengue, febre chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 21, 2016 [internet]. Boletim Epidemiológico Secretaria de Vigilância em Saúde: Ministério da Saúde. 2016 [citado em 12 Jul 2016]; 47(27):1-10. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/junho/30/2016-021.pdf>>. Acessado em:
27. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Febre pelo vírus Zika: uma revisão narrativa sobre a doença. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2015.
28. Balm MN, Lee CK, Lee HK, Chiu L, Koay ES, Tang JW. A diagnostic polymerase chain reaction assay for Zika virus. *Journal of medical virology*. 2012;84(9):1501-5.
29. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Zika virus infection outbreak. French Polynesia; 2014.
30. Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, federated states of Micronesia. *N Engl J Med*. 2009;2009(360):2536-43.
31. Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparc-Goffart I, Laster S, Valour F, et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome—case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill*. 2014;19(9):20720.
32. Brasil. Monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil [internet]. Informe Epidemiológico do Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública sobre Microcefalia. 2016 [citado em 14 Jul 2016];(32):1-4. Disponível em: <http://combateaesdes.saude.gov.br/images/pdf/2016/informe_microcefalia_epidemiologico_32_pdf>. Acessado em:

33. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica. Medicina Laboratorial. Posicionamento oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial referente ao diagnóstico laboratorial do Zika virus. Brasil: SBPC [publicado em 2016; citado em 14 Jul 2016]. Disponível em: <http://www.sbpcc.org.br/upload/conteudo/sbpccml_posicionamento_zika_virus_pdf>. Acessado em:
34. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consumo e Saúde: Os cuidados na escolha e no uso dos repelentes [internet]. Brasil: ANVISA [publicado em Dez 2015]. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/111522/2782148/Consumo+e+Sa%C3%BAde+Dezembro+2015+-+Ano+8+-+N%C2%BA+41/77746b21-2cbe-436b-94a8-e2dcd703732d>>. Acessado em: 2 fev. 2017.
35. EPA. United States Environmental Protection Agency. What is a insect repellent? [internet]. Estados Unidos: EPA [publicado em 18 Nov 2016]. Disponível em: <<https://www.epa.gov/insect-repellents/what-insect-repellent>>. Acessado em: 2 fev. 2017.
36. Brown M, Hebert AA. Insect repellents: an overview. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997;36(2):243-9.
37. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Repelentes e Inseticidas: perguntas e respostas [internet]. Brasil: ANVISA [publicado em 10 Dez 2015]. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/menu+-+noticias+anos/2015/repelentes+e+inseticidas+perguntas+e+respostas>>. Acessado em: 2 fev. 2017.
38. Center for Disease Control and Prevention. Mosquito bite prevention for travelers [internet]. Estados Unidos: CDC [publicado 16 Out 2013]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/chikungunya/pdfs/fs_mosquito_bite_prevention_travelers.pdf>. Acessado em: 5 fev. 2017.
39. Fradin MS. Mosquitoes and mosquito repellents: a clinician's guide. *Annals of internal medicine*. 1998;128(11):931-40.
40. Nerio LS, Olivero-Verbel J, Stashenko E. Repellent activity of essential oils: a review. *Bioresource technology*. 2010;101(1):372-8.
41. Center for Disease Control and Prevention. Protection against Mosquitoes, Ticks, & Other Arthropods [internet]. United States: CDC [publicado em 10 Jul 2015]. Disponível em: <<https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/the-pre-travel-consultation/protection-against-mosquitoes-ticks-other-arthropods>>. Acessado em: 5 fev. 2017.
42. Patel RV, Shaeer KM, Patel P, Garmaza A, Wiangkham K, Franks RB, et al. EPA – Registered Repellents for Mosquitoes Transmitting Emerging Viral Disease. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2016;36(12):1272-80.
43. Stefani GP, Pastorino AC, Castro AP, Fomin ABF, Jacob CMA. Repelentes de insetos: recomendações para uso em crianças. *Revista Paulista de Pediatria*. 2009;27(1):81-9.
44. Paumgarten FJR, Delgado IF. Repelentes de mosquitos, eficácia para prevenção de doenças e segurança do uso na gravidez. *Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia*. 2016;4(2):97-104.
45. Rodriguez J, Maibach HI. Percutaneous penetration and pharmacodynamics: Wash-in and wash-off of sunscreen and insect repellent. *Journal of Dermatological Treatment*. 2016;27(1):11-8.
46. Golenda CF, Solberg VB, Burge R, Gambel JM, Wirtz RA. Gender-related efficacy difference to an extended duration formulation of topical N, N-diethyl-m-toluamide (DEET). *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1999;60(4):654-7.
47. Schofield S, Tepper M, Gadawski R. Laboratory and field evaluation of the impact of exercise on the performance of regular and polymer-based deet repellents. *Journal of medical entomology*. 2007;44(6):1026-31.
48. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. Manual de orientação ao Farmacêutico: Dengue, Zika e Chikungunya: CRF-SP. Disponível em: <<http://portal.crfsp.org.br/farmaceutico-7-es-trelas.html>>. Acessado em: 07 fev. 2017.
49. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde. Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
50. Kularatne SAM, McBride J, Jacobs M, Gluckman S. Febre da dengue [Internet]. London: BMJ Publishing Group Ltd; 2016. Disponível em: <<http://brasil.bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/1197/follow-up/complications.html>>. Acessado em: 3 fev. 2017.
51. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Febre de Chikungunya: manejo clínico: adulto e criança. Brasília(DF): Ministério da Saúde; 2015.

52. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Organização Pan-Americana da Saúde, Organização Mundial da Saúde. A importância da farmacovigilância: monitorização da segurança dos medicamentos. Organização Pan-Americana da Saúde. Organização Mundial da Saúde Brasília; 2005.
53. Newton A, Mottram AR, Phillips S, O'Malley GF, Gosselin S. Superdosagem de paracetamol [Internet]. London: BMJ Publishing Group Ltd; 2015. Disponível em: <<http://brasil.bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/337/basics/aetiology.html>>. Acessado em: 3 fev. 2017.
54. Manyike PT, Kharasch ED, Kalhorn TF, Slattery JT. Contribution of CYP2E1 and CYP3A to acetaminophen reactive metabolite formation. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2000;67(3):275-82.
55. Prescott L. Kinetics and metabolism of paracetamol and phenacetin. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1980;10(S2).
56. Tsutsumi M, Lasker JM, Shimizu M, Rosman AS, Lieber CS. The intralobular distribution of ethanol-inducible P450IIE1 in rat and human liver. *Hepatology*. 1989;10(4):437-46.
57. Chun LJ, Tong MJ, Busuttill RW, Hiatt JR. Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2009;43(4):342-9.
58. Hodgman MJ, Garrard AR. A review of acetaminophen poisoning. *Critical care clinics*. 2012;28(4):499-516.
59. Janssen J, Singh-Saluja S. How much did you take? Reviewing acetaminophen toxicity. *Canadian Family Physician*. 2015;61(4):347-9.
60. Newton A, Mottram AR, Phillips S, O'Malley GF, Gosselin S. Superdosagem de paracetamol [Internet] London: BMJ Publishing Group Ltd.; 2015. Disponível em: <<http://brasil.bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/337/diagnosis/criteria.html>>. Acessado em: 6 fev. 2017.
61. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood*. 2006;108(8):2509-19.
62. International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. Incidence of aplastic anemia: the relevance of diagnostic criteria. *Blood*. 1987;70(6):1718-21.
63. Marsh JCW, Kulasekararaj AG, Pechlaner C. Anemia aplásica [Internet]. London: BMJ Publishing Group Ltd; 2016. Disponível em: <<http://brasil.bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/96/diagnosis/history-and-examination.html>>. Acessado em: 5 fev. 2017.
64. Marsh JCW, Kulasekararaj AG, Pechlaner C. Anemia aplásica [Internet]. London: BMJ Publishing Group Ltd; 2016. Disponível em: <<http://brasil.bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/96/diagnosis/tests.html>>. Acessado em: 5 fev. 2017.
65. Micromedex® Solutions. Acetaminophen [Internet]. Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics Inc.; 2017. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDDefaultActionId/evidenceexpert.DoIntegratedSearch#>>>. Acessado em: 5 fev. 2017.
66. Uppsala Monitoring Centre. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un centro de farmacovigilancia. Uppsala: UMC/OMS; 2001.
67. Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *The Lancet*. 2009;374(9699):1449-61.
68. Ramakrishnan K, Salinas RC. Peptic ulcer disease. *Am Fam Physician*. 2007;76(7):1005-12.
69. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Capacitação para implantação dos serviços de clínica farmacêutica. 2014.
70. Rede Pan-Americana de Harmonização. Boas práticas de farmacovigilância para as Américas. 2011.
71. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. Brasília(DF): Ministério da Saúde; 2005.
72. World Health Organization. Comprehensive Guidelines for Prevention and Control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever: Revised and Expanded Edition. WHO Regional Office for South East Asia; 2011.



Terapia Nutricional Adjuvante à Terapia Medicamentosa de Úlcera Péptica, Refluxo Gastroesofágico, Hérnia de Hiato, Diarreias Agudas e Crônicas e Doenças Inflamatórias Intestinais

Adriana Cruz Lopes

Introdução

A terapia nutricional coadjuvante ou não medicamentosa é utilizada nos diversos distúrbios do trato gastrointestinal. Sendo assim, este capítulo abordará os agravos mais comuns associados à terapêutica medicamentosa, com o intuito de auxiliar o profissional farmacêutico em uma abordagem rápida e objetiva as demandas diárias durante o cuidado farmacêutico.

Importante salientar a necessidade de encaminhamento em casos específicos ao profissional nutricionista para diagnóstico mais específico e tratamento dietético.

Princípios gerais da terapia adjuvante nutricional

■ Princípios gerais da terapia adjuvante nutricional na úlcera gastroduodenal

Em geral, as úlceras pépticas apresentam etiologia por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) e anti-inflamatórios não esteroides (AINE), incluindo o ácido acetilsalicílico; sendo assim, a principal terapêutica é a erradicação da bactéria (Capítulo 5) e minimizar os desconfortos associados ao quadro clínico (Quadro 10.1). A terapia nutricional deverá ser adjuvante à medicamentosa, e objetiva a prevenção da hipersecreção de ácido clorídrico e, consequentemente, da dor tanto gástrica quanto duodenal, e diminuir o processo inflamatório favorecendo a reparação tecidual¹.

Para a determinação do estado nutricional de indivíduos com úlcera péptica utilizam-se indicadores importantes como antropometria, exames bioquímicos e clínicos. A avaliação antropométrica mais utilizada é o índice de massa corporal (IMC), por ser de baixo custo e fácil aplicação, porém não determina a perda de massa magra. A bioimpedância avalia a composição corporal total, considerada eficaz tanto pelo Ministério da Saúde quanto pela *Food and Drug Administration* (FDA).

Quadro 10.1
Quadro clínico associado às úlceras gastroduodenais

- Dor aguda, severa e desconforto abdominal superior
- Localização gástrica: dor ocorre 1 hora após as refeições e raramente à noite
- Localização duodenal: ocorre entre as refeições quando o estômago está vazio e é aliviado por alimentos, especialmente leite. Frequentemente descrita como dor de fome
- Pirose, azia
- Distensão gástrica devida a flatulência
- Constipação
- Anemia na presença de hemorragia digestiva alta e/ou choque
- Perda de peso

Em geral, as úlceras são assintomáticas, porém podem apresentar na fase aguda pirose, dor, anemia ferropriva e perda de peso, comprometendo o estado nutricional. Embora as restrições dietéticas sejam utilizadas, não há evidência de que a dieta favoreça o surgimento de úlcera péptica ou acelere sua cicatrização.

Os pacientes devem ser orientados a evitar alimentos como café, álcool e chocolate, por estimularem a secreção de ácido gástrico, e não por interferirem na cicatrização e/ou cura das lesões². Importante ressaltar que o papel da dietoterapia é determinante para minimizar os sintomas e consequentemente desconforto, com exceção na presença de desnutrição energética proteica.

A distribuição de calorias totais diárias deve ser ajustada de acordo com o estado nutricional presente, bem como as deficiências apresentadas tanto na fase aguda quanto na recuperação e remissão³ (Tabela 10.1). O zinco, além de exercer função imunológica na resposta ao estresse oxidativo, favorece a cicatrização tecidual, e o selênio pode reduzir as complicações durante o processo inflamatório associado à infecção⁴.

A literatura não é clara quanto à suplementação de vitamina A, uma vez que em doses elevadas causa toxicidade; por outro lado observa-se aumento da produção de muco no trato gastrointestinal, favorecendo a defesa da mucosa contra as toxinas bacterianas, principalmente na presença de *Helicobacter pylori*, sugerindo efeito protetor⁵.

A ingestão de fibras solúveis e insolúveis é aconselhada nas fases aguda e de remissão, pois exercem efeito tampão, reduzindo as concentrações de ácidos e consequentemente proteção à mucosa, tanto gástrica quanto intestinal, além de acelerar o trânsito colônico, evitando o contato direto de toxinas bacterianas na mucosa intestinal, diminuindo o risco de complicações como perfuração, penetração e translocação bacteriana, além de minimizar a distensão abdominal e dor.

A utilização de probióticos no tratamento da infecção por *H. pylori* desempenha um papel crucial na patogênese e antibioticoterapia⁶. Efeitos protetores do chá verde e de outros alimentos ricos em flavonoides (alho, cebola, frutas e vegetais coloridos: morangos, mirtilo, brócolis, cenoura e ervilhas) foram demonstrados na gastrite crônica, na infecção por *H. pylori* e no câncer gástrico, sugerindo a inibição do crescimento de *H. pylori* sem danos às bactérias benéficas (*L. acidophilus*, *L.*

Tabela 10.1.
Características dos nutrientes de acordo com as recomendações da *Dietary Reference Intakes* (DRI) e *American Dietetic Association* (ADA) nas úlceras gástrica e duodenal – refluxo gastroesofágico e hérnia de hiato

Nutrientes	Recomendações		
	Fase aguda	Fase de recuperação	Fase de remissão
Calorias totais	Hipercalórica Avaliar TMB e GET Fator injúria 1,5	Hipercalórica Avaliar TMB e GET Fator injúria 1,5	Normocalórica Avaliar TMB E GET Fator injúria 1,0
Carboidratos	60 a 65% VCT Isento de dissacarídeos	60 a 65% VCT Isento de dissacarídeos	50 a 60% VCT
Proteínas	15 a 20% 1,2 g/kg/dia	15 a 20% 1,5 g/kg/dia	10 a 15%
Lipídeos	20 a 25% Isento de ácidos graxos saturados	20 a 25%	25 a 35%
Zinco (mg)	11	40	11
Selênio (μg)	55	400	55
Vitamina A (μg)	900	3.000	400
Vitamina C (mg)	75	500	75
Vitamina B ₁₂ (ug)	2,4	2,4	2,4
Ácido fólico (mg)	4 mg	4 mg	4 mg
Ferro (mg)	45	45	45
Fibras (g)	20 a 30	20 a 30	20 a 30
Probióticos (UFC/dia)	10 ⁹ a 10 ¹¹ <i>Lactobacillus</i>	10 ⁹ a 10 ¹¹ <i>Lactobacillus</i>	10 ⁹ a 10 ¹¹ <i>Lactobacillus</i>

TMB: taxa de metabolismo basal; GET: gasto energético total; VCT: valor calórico total.

Plantarum e *B. lungum*). No entanto, a pesquisa foi realizada *in vitro*, sendo necessários estudos clínicos para confirmação dos dados⁷.

■ Princípios gerais da terapia adjuvante nutricional na doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), na esofagite e na hérnia de hiato

Refluxo gastroesofágico pode ser causado por diversos fatores (esfíncter esofágico inferior errático ou fraco, pressão de gordura abdominal, hérnia hiatal ou refluxo biliar). Dentre as principais queixas, observam-se, pirose pós-prandial, regurgitação e dor, principalmente após deitar. Vale salientar que o grau de pirose e dor não se correlaciona com o grau de lesão esofágica².

Os efeitos adversos da supressão de ácidos têm aumentado o interesse em abordagens não farmacológicas para o tratamento em pessoas com DRGE não erosiva. Embora haja conflitos entre os resultados, a supressão de ácido tem sido re-

centemente associada à diminuição da absorção de cálcio dietético e suplementos de cálcio⁸ e, consequentemente, aumento do risco de fraturas⁹, além do risco de infecção por *Clostridium difficile*¹⁰.

A abordagem mais eficiente ainda é a modificação dietética e mudanças do estilo de vida (Tabela 10.2). A intolerância alimentar ocorre de forma diversificada entre os pacientes a determinados tipos de nutrientes, isolada ou não. Como a ingestão de carboidratos (aceleram esvaziamento gástrico) e gorduras (retardam o esvaziamento gástrico), estão entre as principais queixas, o mais indicado seria a aplicação de uma anamnese alimentar para identificação desses alimentos e posterior retirada, com o intuito de minimizar os sintomas e desconforto.

Elevar a cabeça da cama, deitar do lado esquerdo e perda de peso são estratégias eficazes na sintomatologia, porém, coadjuvantes importantes à terapêutica medicamentosa e cirúrgica¹¹.

Tabela 10.2 Recomendações alimentares e gerais no refluxo gastroesofágico, na esofagite e hérnia de hiato		
Alimentos indicados	Alimentos proibidos	Recomendações gerais
<ul style="list-style-type: none"> • Carnes magras, frango sem pele, peixes • Queijos magros e brancos, ricota • Leite e iogurtes desnatados • Leites de soja e cabra • Frutas, legumes e verduras • Salsinha, cebolinha, coentro e orégano • Biscoitos de água e sal, integrais, torradas • Frutas neutras • Grãos integrais • Gelatinas • Chá de ervas claras: cidreira, camomila, erva-doce 	<ul style="list-style-type: none"> • Refeições de grandes volumes • Carnes gordas e embutidos • <i>Bacon</i>, torresmo e pururuca • Alimentos picantes: <i>catchup</i>, mostarda, pimenta • Chocolate, doces concentrados • Frutas cítricas • Leite integral, condensado e creme de leite • Margarina e manteiga • Bebidas alcoólicas, gaseificadas e à base de cafeína, chá mate, preto e café • Frituras em geral • Salgadinhos, amendoim, pipoca e similares • Biscoitos amanteigados 	<ul style="list-style-type: none"> • Atividade física moderada > 30 min/dia • Perda de peso • Recumbência 3 horas pós-prandial • Elevar a cabeceira da cama em 30° • As preparações deverão ser: cozidas, assadas, refogadas e ensopadas • Evitar líquidos antes, durante e após as refeições • Fracionar as refeições em 8 vezes/dia

■ Princípios gerais da terapia adjuvante nutricional nas diarreias aguda e crônica

Diarreia é caracterizada por hipermotilidade intestinal, hipersecreção e má absorção de nutrientes. Consequentemente, eliminação de fezes líquidas, aumento de massa fecal e número de evacuações acompanhada de perda excessiva de líquidos e eletrólitos¹² (sódio e potássio). Os hábitos intestinais normais variam entre os indivíduos, ou seja, a frequência evacuatória pode variar de três vezes por semana

a três vezes por dia. Deverá ser classificada (Tabela 10.3) de acordo com a etiologia (infecciosa ou não), duração, mecanismo fisiopatológico (secretória, exsudativa, osmótica), aguda (vírus, bactérias e parasitoses) ou crônica (doenças orgânicas).

As doenças diarreicas podem provocar, precipitar ou exacerbar a desnutrição energética proteica (Quadro 10.2) através de cinco mecanismos possíveis:

1. **anorexia:** redução da ingestão alimentar na presença de distúrbios clínicos, incluindo desidratação, desequilíbrio eletrolítico, febre e vômitos ou desconforto abdominal;
2. **diminuição da absorção de nutrientes** devida aos danos estruturais da mucosa intestinal e aceleração da motilidade e do trânsito intestinal;
3. **hipercatabolismo**, principalmente na presença de processo inflamatório, onde a proteína muscular é convertida em glicose através da gliconeogênese para síntese de energia, além de síntese de albumina, transferrina e outras proteínas de fase aguda;
4. **perda entérica de nutrientes:** observa-se aumento da deposição de alfa₁-antitripsina (marcador de proteína sérica presente nas fezes) na maioria das diarreias causadas por rotavírus e shigelose, em que a destruição de tecido é acompanhada por perda de proteínas, plasma, epitélios e células sanguíneas. Pacientes com *Escherichia coli* enterotoxigênica também apresentam perda excessiva de proteína nas fezes¹²;
5. **ineficiência metabólica por deficiência de micronutrientes:** a desnutrição energética proteica nas diversas fases da vida promove alterações metabólicas importantes, principalmente em crianças apresentando déficit de crescimento e desenvolvimento devido à oferta limitada de nutrientes, mesmo na fase de recuperação. Observa-se depleção aguda de zinco durante a infecção aguda, comprometendo assim o ganho de peso mesmo na fase de realimentação¹³.

Tabela 10.3 Classificação dos tipos de diarreia	
De acordo com a frequência	
Aguda	• ≤ 14 dias de duração
Persistente	• > 14 dias de duração
Crônica	• > 30 dias de duração
De acordo com a etiologia	
Infecciosas	• Bactérias patogênicas: <i>C. difficile</i> , <i>E. coli</i> , <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , etc. • Rotavírus • Parasitoses
Não infecciosas	
Osmóticas	• Doença celíaca, intolerância a lactose, síndrome de Dumping, etc.

Continua >>

>> Continuação

Tabela 10.3 Classificação dos tipos de diarreia	
De acordo com o mecanismo	
Secretórias	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperestimulação da mucosa intestinal (delgado e/ou cólon) • Fezes volumosas e aquosas (mais de 11 dias) • Causadas por toxinas bacterianas, vírus e secreção intestinal hormonal aumentada • Infecções intestinais por agentes enterotoxigênicos, laxantes: cáscara sagrada, Tamarine, Bisacodil (Hemctol) e fenoltaleína (Agarol) • Excesso de sais biliares • Jejum não altera o volume das fezes
Exsudativas	<ul style="list-style-type: none"> • Alteração da integridade da mucosa intestinal devida a inflamação e ulceração, resultando em eliminação de proteínas, muco e sangue na luz intestinal • Principal mecanismo das disenterias • Infecções bacterianas e virais, protozooses (<i>Entamoeba histolytica</i>, giárdia) drogas (clindamicina, ampicilina, cloranfenicol, cefalosporinas) • Diagnóstico diferencial: doenças inflamatórias intestinais, enterocolite isquêmica, neoplasia de cólon e reto
Osmóticas	<ul style="list-style-type: none"> • Grande volume de fezes • Acúmulo de solutos não absorvíveis na luz intestinal • Aumento da osmolaridade e diminuição da capacidade absorvível • Intolerância a lactose, síndrome de Dumping • Cessa no jejum ou na ausência da ingestão do soluto pouco absorvível
De contato	<ul style="list-style-type: none"> • Mistura inadequada do quimo e exposição inadequada ao epitélio intestinal
Mucosa	<ul style="list-style-type: none"> • Doença de Crohn ou após ressecção intestinal maciça (síndrome do intestino curto)
Limitada	<ul style="list-style-type: none"> • Cirurgia bariátrica (<i>bypass</i>) • Normalmente complicada pela esteatorreia, por crescimento bacteriano excessivo e pelas concentrações luminais e diminuição de ácidos biliares conjugados

Existe um consenso quanto à necessidade de suporte nutricional adequado à criança com diarreia tanto aguda quanto crônica, porém, como fazê-lo é um desafio para os profissionais de saúde. Apesar das orientações adequadas, o determinante serão as crenças familiares, cultura e região, porém observa-se que essas normas estão em constante evolução, sendo moldadas principalmente pela mídia e pelo maior acesso às informações, muitas vezes equivocadas¹⁴. Durante séculos a abordagem dietética para o manejo da diarreia recomendada por profissionais de saúde era a redução da ingestão alimentar ou o jejum e, em seguida, uma reintrodução gradual de alimentos e nutrientes durante o período de recuperação, evitando assim as consequências clínicas da má absorção, subentendendo que a privação ali-

mentar iria reduzir o volume das fezes e a duração da diarreia. Porém, atualmente a OMS recomenda a alimentação contínua, independentemente da idade e do tipo da diarreia¹⁵.

Quadro 10.2	
Fatores de risco para a desnutrição energética proteica associada a micronutrientes na diarreia	
Fisiologia alterada	
• Anorexia	
• Aumento das perdas catabólicas	
• Perda de nutrientes do intestino	
• Diminuição da absorção de nutrientes	
• Ineficiência metabólica devida à deficiência de micronutrientes	
Crenças culturais	
• Limitação do conhecimento / tempo / habilidades do cuidador na alimentação da criança doente	

Terapia nutricional adjuvante na diarreia aguda

A desidratação é uma das consequências mais comuns da diarreia devido à perda de água e eletrólitos nas fezes, aumentando o risco de óbito e déficit de crescimento e desenvolvimento em crianças, principalmente quando associada à presença de bactérias ou vírus. Portanto, o tratamento depende mais da extensão do déficit que do tipo específico de diarreia ou de outras características do paciente, sendo possível utilizar soluções de hidratação semelhantes em pessoas com diferentes tipos de diarreia, nas diversas faixas etárias¹⁶.

Crianças desidratadas que não estão em choque devem ser reidratadas oralmente. A fórmula da solução de reidratação oral recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) contém em 1 L de solução: 2,6 g de cloreto de sódio, 2,9 g de citrato trissódico, 1,5 g de cloreto de potássio e 13,5 g de glicose¹⁷, e o volume a ser administrado é determinado clinicamente para corrigir o déficit estimado. Uma vez concluída a reidratação, a hidratação pode ser mantida durante a diarreia contínua, alternando entre a solução oral e água. A água pode ser fornecida por amamentação sob demanda ou por fornecimento de água pura igual a cerca de 50% do volume da solução oral administrada (isto é, duas partes de solução oral para uma parte de água ou leite materno). Se a fórmula completa não estiver disponível, soluções orais podem ser preparadas com sal e açúcar.

Outras fontes, como o pó de arroz e a soja (glicose, aminoácidos e oligopeptídeos – glicina) favorecem a absorção de eletrólitos e água, diminuindo a duração da diarreia e as perdas de fluidos fecais por promoverem transporte de sódio, além de o amido não aumentar a osmolaridade da solução. Entretanto, o limite superior do teor de amido ainda não foi definido, pois crianças com idade inferior a 6 meses não apresentam de forma eficiente a síntese de amilase pancreática para hidrólise de amido. Nos indivíduos com desidratação e choque ou que são incapazes de ingestão oral, o tratamento deverá ser endovenoso¹⁸.

O principal objetivo da alimentação deve ser sempre minimizar os efeitos adversos da doença sobre o estado nutricional, bem como proporcionar renovação da mucosa intestinal normal e funções absorptivas e digestivas. Apesar de a terapêutica nutricional individualizada ser importante principalmente intra-hospitalar, os princípios dietéticos são os mesmos, tanto em casa como no ambulatório.

A alimentação não diminuirá a necessidade de manter o equilíbrio de fluidos, ou seja, assim que restaurada a hidratação (geralmente dentro de algumas horas) a ingestão dietética pode ser retomada.

A terapia ideal deverá fornecer os nutrientes para atender às demandas da doença, além de manter o estado nutricional do indivíduo. A escolha dos alimentos (Tabela 10.4), preparação e a frequência alimentar dependem da idade, história alimentar e do estado fisiológico, além da consistência dos alimentos, qualidade dos macronutrientes e a osmolaridade dos mesmos. No entanto, em alguns casos a utilização de suplementos específicos deverá ser considerada.

Os protocolos no manejo da diarreia, bem como as orientações alimentares, devem ser formulados para ambientes socioculturais distintos, ou seja, compreender os fatores que afetam as escolhas alimentares e as populações-alvo, levando-se em consideração as práticas culturais, limitações econômicas, disponibilidade de alimentos e dificuldade na preparação de alimentos.

Tabela 10.4 Alimentos indicados e evitados no tratamento da diarreia aguda			
Grupos alimentares	Alimentos permitidos	Alimentos evitados	Nota
Leite e derivados	<ul style="list-style-type: none"> • Leite desnatado • Coalhada • Leite de soja • Iogurtes (probióticos) • Leite em pó desnatado • Queijo branco 	<ul style="list-style-type: none"> • Leite integral e semidesnatado • Creme de leite • Nata • Leite condensado • Iogurte com polpa de frutas, frutas secas ou nozes • Queijos em geral 	<ul style="list-style-type: none"> • Na presença de intolerância a lactose os produtos deverão ser isentos
Grãos	<ul style="list-style-type: none"> • Pão, biscoitos e massas à base de farinha branca ou refinada • Arroz branco • Cereais feitos a partir de grãos refinados • Arroz, flocos de milho sem adição de fibra 	<ul style="list-style-type: none"> • Pães, biscoitos ou massas integrais • Arroz castanho ou selvagem • Cevada, aveia e outros cereais integrais • Pães ou cereais feitos com sementes ou nozes • Pipoca 	<ul style="list-style-type: none"> • Escolha alimentos de grãos com menos de 2 g de fibra dietética por porção. (Verifique a composição nutricional no rótulo do produto)

Continua >>

>> Continuação

Tabela 10.4 Alimentos indicados e evitados no tratamento da diarreia aguda			
Grupos alimentares	Alimentos permitidos	Alimentos evitados	Nota
Frutas e vegetais	<ul style="list-style-type: none"> • Suco de fruta sem polpa • Banana prata e maçã maduras • Melão • A maioria dos legumes sem sementes ou peles • Batatas sem pele • Suco de vegetais 	<ul style="list-style-type: none"> • Todas as frutas exceto banana, maçã e melão • Frutas secas (ameixas secas e passas) • Suco de fruta com polpa • Frutas enlatadas e concentradas • Qualquer fruta adoçada com sorbitol • Suco de ameixa • Vegetais crus • Beterraba, brócolis, couve-de-bruxelas, repolho, couve-flor, mostarda e nabos, milho, casca de batata 	
Proteínas	<ul style="list-style-type: none"> • Carne macia, bem cozida, carne de porco, aves, • peixes, sem gordura • Ovos ou alimentos à base de soja • Preparação: assada, cozida, refogada, ensopada 	<ul style="list-style-type: none"> • Salame • Salsichas e <i>bacon</i> • Cachorros quentes • Carnes gordas • Nozes • Preparação: frituras 	
Bebidas	<ul style="list-style-type: none"> • Café descafeinado • Chá sem cafeína – ervas claras: camomila, erva-doce, erva-cidreira, hortelã • Bebidas de reidratação 	<ul style="list-style-type: none"> • Bebidas com cafeína (café, chá mate, chá preto) • Colas e bebidas energéticas • Bebidas contendo xarope de milho • Bebidas adoçadas com sorbitol • Bebidas alcoólicas • Refrigerantes 	<ul style="list-style-type: none"> • Bebidas gaseificadas aumentam os riscos de flatulência, dores e distensão abdominal

Terapia nutricional adjuvante na diarreia crônica

A diarreia crônica está vinculada a causas orgânicas (Tabela 10.5), ou seja, a presença de agravos que apresentam como sintomas a diarreia. O principal objetivo no tratamento é eliminar a causa, normalizar a motilidade e evitar complicações.

Tabela 10.5
Principais agravos vinculados à diarreia crônica

Agravos	Sintomas	Tratamento	Nota
Intolerância a lactose	<ul style="list-style-type: none"> Diarreia osmótica Dor abdominal Flatulência 	<ul style="list-style-type: none"> Restrição de alimentos lácteos: leite, queijos, iogurtes, requeijão, <i>cream cheese</i> Produtos que contenham lactose: pães, massas, bolo, <i>cake</i>, tortas 	<ul style="list-style-type: none"> Podem ser substituídos por leite de soja Suplementação de cálcio Verificar os ingredientes dos rótulos dos alimentos industrializados
Doença celíaca	<ul style="list-style-type: none"> Diarreia osmótica Dor abdominal Flatulência/azia Diarreia/constipação Fadiga/ansiedade Edema Anemia 	<ul style="list-style-type: none"> Restrição de alimentos que contenham glúten: farinhas, cevada, aveia, centeio 	<ul style="list-style-type: none"> Alternativas: amaranto, milho, quinoa, arroz e tapioca Verificar os ingredientes dos rótulos dos alimentos industrializados Os alimentos deverão ser preparados em equipamentos e utensílios estéreis
Doenças inflamatórias intestinais	<ul style="list-style-type: none"> Diarreia exsudativa Presença de muco, secreção, melena e/ou hematoquezia Dor e distensão abdominal Flatulência 	<ul style="list-style-type: none"> Verificar tratamento de doenças inflamatórias 	
Síndrome do intestino irritável	<ul style="list-style-type: none"> Diarreia/constipação associadas, isoladas e/ou alternadas Dor e distensão abdominal Flatulência 	<ul style="list-style-type: none"> Restrição de fibras insolúveis 	<ul style="list-style-type: none"> Aumentar a ingestão de fibras solúveis (<i>psillyum</i>) Prebióticos Probióticos

O uso de fibras solúveis/insolúveis prebióticos e probióticos na terapia nutricional adjuvante à diarreia crônica

Os carboidratos podem ser classificados em dois grupos, de acordo com a digestibilidade no trato gastrointestinal. O primeiro grupo, hidratos de carbono/carboidratos (amido, açúcares simples), é facilmente hidrolisado por reações enzimáticas e

absorvido no intestino delgado, já o segundo grupo, polissacarídeos não amiláceos/ fibras (celulose, hemicelulose, lignina, pectina, betaglucanos, *psillyum*) é resistente à digestão no intestino delgado e requer fermentação bacteriana. São divididos em fibras solúveis e insolúveis (Tabela 10.6) e não são digeridos pelo trato gastrointestinal, sendo assim, não são absorvidos. A fibra solúvel forma um gel em contato com o líquido, já a insolúvel passa completamente ilesa pelo trânsito intestinal.

Os probióticos são microrganismos vivos (Tabela 10.6) que, administrados em quantidades adequadas, melhoram a microflora intestinal, principalmente durante ou após a antibioticoterapia¹⁹, por meio da competição de receptores e nutrientes, inibição da aderência epitelial e de agentes patogênicos, controle do pH colônico, além de estimular o sistema imune e a síntese de substâncias antimicrobianas²⁰. Dentre as espécies mais utilizadas estão os *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces boulardii* e algumas espécies de *E. coli* e *Bacillus*, além de *Clostridium butyricum*, recentemente aprovado na União Europeia.

As recomendações de probióticos na prática clínica devem ser adaptadas de acordo com o agravo e a espécie do microrganismo, pois algumas cepas apresentam propriedades específicas nas atividades neurológicas, imunomoduladoras e antimicrobianas, apesar de atuarem de forma semelhante²¹.

Os prebióticos são mais recentes, propostos pela primeira vez por Gibson e Roberfroid²² em 1995, classificados como polissacarídeos não amiláceos e oligossacarídeos: fruto-oligossacarídeos, inulina, galactooligossacarídeos e lactulose (Tabela 10.6). A lactulose é um dissacarídeo sintético utilizado como fármaco para o tratamento da constipação e encefalopatia hepática. Os fruto-oligossacarídeos são encontrados naturalmente em muitos alimentos, como trigo, cebola, banana, mel, alho e alho-poró, ou também podem ser isolados a partir da raiz da chicória ou sintetizados enzimaticamente a partir de sacarose.

Os simbióticos são combinações apropriadas de prebióticos e probióticos, ou seja, exercem o efeito de ambas as substâncias ao mesmo tempo²³.

Tabela 10.6 Caracterização das fibras solúveis e insolúveis – prebióticos e probióticos	
Solúveis	Insolúveis
<p>Adsorvem água</p> <p>Formam bolo fecal</p> <p>Estimulam a fermentação bacteriana produzem ácidos graxos de cadeia curta (fonte de energia para os colonócitos)</p> <p>*Melhoram o quadro de diarreia aguda e/ou crônica</p>	<p>Aumentam o volume fecal</p> <p>Estimulam a motilidade</p> <p>Aceleram o trânsito colônico</p> <p>*Pioram quadro de diarreia aguda e/ou crônica</p>

Continua >>

>> Continuação

Tabela 10.6. Caracterização das fibras solúveis e insolúveis – prebióticos e probióticos	
Prebióticos	Probióticos
Efeitos metabólicos: <ul style="list-style-type: none"> • Aumentam a absorção de cálcio, ferro e magnésio • Estimulam a síntese de ácidos graxos de cadeia curta Atividade imunomoduladora: produção de IgA e citocinas	<ul style="list-style-type: none"> • Ativam os macrófagos e aumentam os linfócitos B e IgA, tanto locais quanto sistêmicos • Modulam citocinas • Reposição da flora intestinal
Fermentação bacteriana: <ul style="list-style-type: none"> • Formam bolo fecal • Reduzem o tempo de trânsito colônico • Estimulam a proliferação de bifidobactérias no cólon 	*Melhoram o quadro da diarreia aguda e/ou crônica
*Melhoram o quadro da diarreia aguda e/ou crônica	

■ Princípios gerais da terapia adjuvante nutricional nas doenças inflamatórias intestinais

A doença de Crohn e a colite ulcerativa, são distúrbios intestinais inflamatórios crônicos de etiologia desconhecida, em que diversos fatores como interações entre drogas e nutrientes, localização da doença, sintomas e restrições dietéticas podem levar a desnutrição energética proteica e deficiências nutricionais específicas. Estima-se que até 85% dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais hospitalizados apresentem desnutrição e parâmetros antropométricos e bioquímicos anormais²⁴.

Como a doença de Crohn pode ocorrer em qualquer segmento do trato gastrointestinal, está associada a maior risco nutricional que a colite ulcerativa, que envolve apenas o cólon e reto. A gravidade da desnutrição é influenciada pela duração e extensão da doença, bem como pela resposta inflamatória associada ao catabolismo²⁵.

Ressalta-se que pacientes com doença de Crohn apresentam riscos nutricionais mesmo no período de remissão, e portadores de colite ulcerativa, geralmente apenas na fase aguda. Vale salientar que a desnutrição favorece a progressão da doença, infecção e consequentemente o aumento da mortalidade²⁶. A desnutrição na infância pode diminuir a velocidade de crescimento e desenvolvimento puberal, levando a baixa estatura na idade adulta em até 40% dos casos²⁷.

Avaliação do risco nutricional – complicações nas doenças inflamatórias intestinais

Na doença de Crohn, ocorre má absorção de nutrientes (aminoácidos, ácidos graxos, carboidratos, vitaminas e minerais). Porém, as deficiências nutricionais ocorrerão de acordo com a localização do segmento intestinal afetado, a fase aguda e/ou ressecção, assim, caso haja ressecção e/ou inflamação do íleo, ocorre comprometimento da absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K), vitamina B₁₂, sais

biliares, ácidos graxos, e consequentemente, dores abdominais, diarreia e perda de peso²⁸. Já na colite ulcerativa as deficiências nutricionais são menos intensas e significativas, contudo, pode apresentar perda de peso, anemia e diarreia exsudativa grave, com presença de sangue, muco e secreções, associada a perda proteica, levando ao comprometimento do crescimento e desenvolvimento em crianças²⁹.

Há muitos fatores que interferem na ingestão de nutrientes em indivíduos com doenças inflamatórias. As anormalidades nutricionais podem estar associadas a má absorção, diminuição da ingestão de alimentos e/ou perdas entéricas. Vale ressaltar que essas deficiências se apresentam de forma diferente e individual, pois dependem da localização da atividade da doença e absorção de nutrientes específicos (Quadro 10.3).

<p>Quadro 10.3 Fatores que interferem no estado nutricional de indivíduos com doenças inflamatórias intestinais</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Diminuição da ingestão alimentar • Anorexia • Medo de comer • Náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia • Dietas restritivas • Efeitos secundários de medicamentos • Supressão do apetite, alterações do paladar • Ulcerações aftosas orais • Perdas de proteínas de mucosa inflamada e ulcerada • Aumento das necessidades de cicatrização • Ressecções cirúrgicas • Aumento das necessidades de vitaminas e minerais • Proliferação bacteriana • Má absorção • Perda de sangue

O processo do cuidado nutricional (Figura 10.1) inclui antropometria, história nutricional, exame físico e bioquímico. O índice de massa corporal isoladamente não identifica a imagem real do risco nutricional, principalmente na presença de edema e perda proteica, além disso um IMC normal não correlaciona um indivíduo adequadamente nutrido.

O processo do cuidado nutricional nas doenças inflamatórias intestinais

A avaliação subjetiva global foi desenvolvida originalmente para determinar o risco nutricional em pacientes oncológicos, porém acredita-se ser uma metodologia eficaz na triagem de indivíduos com doenças inflamatórias, classificando-os em: eutróficos, desnutrição moderada e desnutrição severa, além de considerar a história e alterações de peso, ingestão de alimentos, trato gastrointestinal e capacidade funcional, bem como exame físico, determinando assim o risco nutricional dos pacientes e a necessidade de intervenção³⁰ (Tabela 10.7).

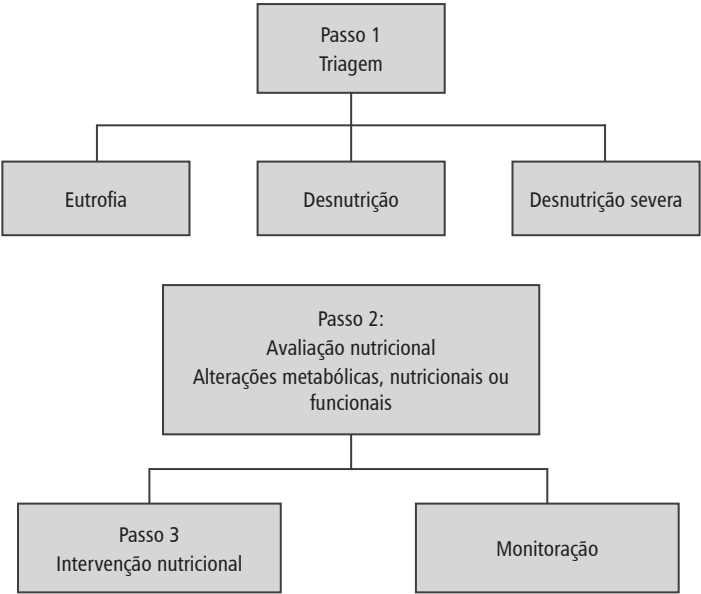


FIGURA 10.1. O processo do cuidado nutricional nas doenças inflamatórias intestinais

Tabela 10.7			
Avaliação subjetiva global em pacientes com doenças inflamatórias intestinais			
Critério	Eutrófico	Desnutrição moderada	Desnutrição severa
Perda de peso não intencional (últimos 6 meses)	Perda < 5%	Perda 5-10%	Perda > 10%
Ingestão alimentar	Atende às necessidades	70-90% das necessidades	< 70% das necessidades
Sintomas gastrointestinais – anorexia, náuseas, vômitos, diarreia e alterações do paladar	Sem sintomas	Intermitente	Diário
Capacidade funcional	Normal	Reduzido	Acamado
Agravo	Remissão		Aguda

Adaptado³¹: Han PD, Burke A, Baldassano N, Rombeau JL, Lichtensein GR⁸. Nutrition and inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin N Am. 1999;28:423-443.

A albumina é considerada marcador para determinação do estado nutricional em pacientes hospitalizados em fase aguda³². No processo inflamatório relacionado ao estresse metabólico ocorre aumento de hormônios (glucagon, adrenalina e cortisol), bem como de citocinas inflamatórias (TNF-alfa e interleucinas 1 e 6), consequentemente há aumento da permeabilidade vascular e perda de albumina,

além de síntese diminuída devida a hipercatabolismo e perdas entéricas proteicas³³. Como a albumina reflete o estresse metabólico, a forma mais eficaz para correção seria endovenosa (parenteral), pois as formas oral e/ou enteral remetem a outras vias do metabolismo proteico (equilíbrio reversível proteico e *pool* de aminoácidos).

Os protocolos para o pós-operatório aceleram a reabilitação, além de reduzirem o tempo de internação, sendo assim a recuperação funcional é considerada o alvo mais importante³⁴, tanto metabólico quanto nutricional (Quadro 10.4).

Quadro 10.4
Objetivos e cuidados no perioperatório de doenças inflamatórias intestinais
<ul style="list-style-type: none">• Evitar longos períodos de jejum pré-operatório• Restabelecimento da alimentação oral o mais cedo possível após a cirurgia• Integração da nutrição na gestão global do doente• Controle metabólico (glicemia)• Redução de fatores que exacerbam o catabolismo relacionado ao estresse ou prejudicam a função do trato gastrointestinal• Mobilização precoce para facilitar a síntese proteica e a função muscular

As indicações gerais para o suporte nutricional em cirurgia estão na prevenção e no tratamento da desnutrição, ou seja, a correção no pré-operatório e a manutenção do estado nutricional no pós-operatório, principalmente no jejum prolongado e/ou catabolismo severo³⁵.

A desnutrição apresenta um impacto negativo no curso clínico, além de aumentar as complicações do pós-operatório e, conseqüentemente, a mortalidade. Sendo assim, pacientes que apresentam ingestão diminuída de alimentos/nutrientes por via oral devem ser suplementados por via enteral durante o perioperatório, pois na presença de desnutrição a cirurgia deverá ser adiada por 7-14 dias para correção do estado nutricional³⁶, com exceção na presença de lesão obstrutiva, hemorragia descontrolada, megacólon tóxico ou abdome agudo.

Para determinação de risco nutricional “grave” e catabolismo associado a doença o paciente deverá apresentar pelo menos um dos seguintes critérios³⁷:

- perda de peso > 10-15% em 6 meses;
- IMC < 18,5 kg/m²;
- albumina sérica < 30 g/L (sem evidência de disfunção hepática ou renal).

Suporte nutricional oral enteral e parenteral nas doenças inflamatórias intestinais

Em indivíduos com doenças crônicas, tanto Crohn quanto colite ulcerativa em fase de remissão, sem alterações metabólicas e funcionais, a melhor via de administração é a oral, sem restrição alimentar, baseada em nutrientes saudáveis, pois não há relação entre alimentos e indução da atividade da doença (Quadro

10.5 e Tabela 10.8). Caso o paciente apresente intolerância a algum alimento e/ou nutriente, há a necessidade da retirada do mesmo da dieta habitual sem que haja prejuízo do estado nutricional.

Quadro 10.5
Recomendações gerais nutricionais em fase de remissão da doença inflamatória intestinal
<ul style="list-style-type: none">• Fracionar as refeições a cada 3 horas ou 6 refeições/dia• Fase aguda – evite alimentos que contenham fibras insolúveis – vegetais e frutas. Reintrodução de acordo com a tolerância• Aumentar a ingestão de líquidos para hidratação• Aumentar ingestão de alimentos ricos em ferro• Probióticos• Prebióticos
Adaptado: American Dietetic Association, 2010 ³⁸ .

A recomendação de dieta com frutas, legumes e verduras, rica em ácidos graxos ômega-3 e baixa em ômega-6 está associada a um menor risco de desenvolver tanto doença de Crohn quanto colite ulcerativa³⁹. A crescente incidência de doenças inflamatórias nos países ocidentais está relacionada ao estilo de vida, sendo considerado importante fator de risco para o desenvolvimento da doença⁴⁰, em que vários componentes dietéticos podem afetar a flora intestinal gerando disbiose, diminuindo ou danificando a camada de muco, levando ao aumento da permeabilidade intestinal ou da capacidade da microbiota patológica aderir a células epiteliais ou translocar através da barreira epitelial⁴¹.

Alguns pacientes com doença de Crohn desenvolvem estenoses intestinais clinicamente significativas. Assim, dependendo da sua gravidade (grau de obstrução) e local, há necessidade de suporte nutricional associado aos fármacos. Embora seja uma prática comum recomendar uma dieta modificada baixa em fibra insolúvel, ainda não foi comprovada sua eficiência, apesar de ser lógica. Sendo assim, indica-se uma dieta de consistência macia (branda, pastosa), talvez predominantemente de líquidos nutritivos ou suporte enteral pós-pilórico. Não há evidência na exclusão de determinados nutrientes (glúten, lactose) da alimentação para induzir a remissão, e sim para o alívio dos sintomas na fase aguda⁴².

A terapia nutricional enteral exclusiva com nutrientes elementares, oligoméricos e/ou poliméricos é indicada na fase aguda, perioperatória e manutenção da remissão, pois altera a resposta inflamatória de forma eficiente (3 a 6 semanas), sendo considerada uma terapia alternativa aos corticosteroides, além de induzir a remissão em 60 a 80% dos casos, bem como a prevenção e o tratamento da desnutrição, e melhora a qualidade de vida. O suporte nutricional enteral evita os efeitos colaterais de agentes moduladores e supressores (5-ASA, esteroides, azatioprina, 6-mercaptopurina)⁴³. Vale ressaltar que os mecanismos dos efeitos favoráveis relatados permanecem pouco claros na literatura, salvo a redução da permeabilidade intestinal. A nutrição parenteral total (NPT) não é melhor indicação, salvo indivíduos com intolerância à enteral⁴⁴.

<p>Tabela 10.8 Recomendações de acordo com os grupos alimentares</p>			
Grupo de alimentos	Alimentos permitidos	Alimentos evitados	Observação
Leite e derivados	<ul style="list-style-type: none"> • Coalhada • Leite desnatado • Iogurte desnatado • Queijo fresco • Queijo branco • Leite em pó desnatado • Sorvete de frutas • Requeijão <i>light</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Leite integral • Creme de leite • Leite condensado • Sorvete • Queijos amarelos mais ricos em gordura 	<ul style="list-style-type: none"> • Caso o paciente apresente intolerância a lactose, utilizar somente produtos isentos
Carnes e outras proteínas	<ul style="list-style-type: none"> • Bovina, aves e peixes magros, sem pele • Soja • Ovos 	<ul style="list-style-type: none"> • Carnes com gorduras aparentes • Frituras • Bacon, salsicha, linguiça, torresmo, salame 	<ul style="list-style-type: none"> • Assados, cozidos, refogados, ensopados
Grãos	<ul style="list-style-type: none"> • Pão, bagel, biscoitos • Cereais • Massas feitas de farinha branca ou refinada 	<ul style="list-style-type: none"> • Na fase aguda: biscoitos doces recheados, bolos e <i>cakes</i> recheados com cremes, pães, biscoitos, massas, arroz integral e/ou selvagem • Cereais de grãos integrais • Qualquer alimento de grãos feito com sementes ou nozes 	<ul style="list-style-type: none"> • Preferir os que contenham menos de 2 g de fibra por porção (verificar composição nutricional)
Vegetais/ leguminosas	<ul style="list-style-type: none"> • Legumes: batata, chuchu, abobrinha, berinjela 	<ul style="list-style-type: none"> • Na fase aguda: vegetais crus • Beterraba, brócolis, couve-de-bruxelas, repolho, chucrute, couve-flor, espinafre, mostarda, tomate e couve-manteiga, feijão, cogumelos, quiabo, cebola, pimentão 	<ul style="list-style-type: none"> • Cozidos e/ou refogados • sem casca
Frutas	<ul style="list-style-type: none"> • Suco de fruta sem polpa (exceto ameixa) • Banana madura ou melão • Frutas leves sem casca 	<ul style="list-style-type: none"> • Na fase aguda: frutas cruas, ácidas e secas 	<ul style="list-style-type: none"> • Sucos devem ser naturais sem adição de açúcar

Continua >>

>> Continuação

Tabela 10.8 Recomendações de acordo com os grupos alimentares			
Grupo de alimentos	Alimentos permitidos	Alimentos evitados	Observação
Óleos e gorduras	<ul style="list-style-type: none"> Óleo de soja, girassol ou milho Manteiga – com moderação 		<ul style="list-style-type: none"> Limite – 6 colheres chá por dia
Bebidas	<ul style="list-style-type: none"> Água Café descafeinado Chás de ervas claras: cidreira, camomila, erva-doce, hortelã Água de coco Isotônicos para reidratação 	<ul style="list-style-type: none"> Bebidas com cafeína: café, chá, cola e algumas bebidas esportivas Bebidas alcoólicas Evite sucos de frutas doces e refrigerantes ou outras bebidas feitas com xarope de açúcar 	
Outros		<ul style="list-style-type: none"> Álcoois de açúcar (sorbitol, manitol e xilitol) presentes em doces concentrados, balas e alguns medicamentos 	<ul style="list-style-type: none"> Aceleram o trânsito colônico intensificando o quadro de diarreia

Pacientes que fazem suplementação oral com peptídeos apresentam menores riscos de complicações, mantêm o estado nutricional e reduzem o tratamento com corticosteroides⁴⁵. A decisão sobre a melhor via de administração pode ser complexa e envolve vários aspectos, incluindo a capacidade de ingestão alimentar, capacidade absorptiva do trato gastrointestinal, estado nutricional e os objetivos terapêuticos (cuidados de suporte, tratamento da desnutrição, indução da remissão e/ou manutenção da remissão), além da fórmula utilizada. Suporte nutricional enteral sempre deve ser preferido em detrimento do parenteral, a menos que esteja completamente contraindicado.

A nutrição enteral deve ser considerada em pacientes com um trato gastrointestinal funcional (Tabelas 10.9 e 10.10) com distúrbios de deglutição, e na presença de má absorção parcial e/ou perda de fluidos e eletrólitos pode ser complementada com suporte parenteral⁴⁶. Vale ressaltar que o suporte parenteral está indicado em obstrução intestinal, síndrome do intestino curto (Tabela 10.11) e/ou em casos de intolerância ao volume oral e enteral⁴⁷.

Suporte enteral administrado por sonda nasogástrica ou gastrostomia endoscópica percutânea, associado a administração contínua em sistema fechado por bomba de infusão, com volume inicial de 50 mL/hora e aumento gradual para atingir o valor energético total do paciente, diminui os riscos de complicações metabólicas e hiperalimentação (esteatose hepática, hiperglicemia e hipertrigliceridemia)

quando comparado com a administração em *bolus*, por apresentar maior risco de intercorrências (diarreia, distensão abdominal, aspiração)⁴⁸. Na colite ulcerativa poucos pacientes precisarão de suporte enteral, exceto durante as exacerbações mais graves e na fase perioperatória, com a vantagem de apresentar menos riscos de complicações que a nutrição parenteral.

O descanso intestinal através da nutrição parenteral não altera o resultado, porém não há contraindicações específicas para o uso na doença de Crohn, podendo ser periférica e/ou total, sendo prescrita de acordo com a duração do suporte. No entanto, deve ser ajustada para satisfazer as necessidades individuais do paciente, extensão da má absorção, perdas entéricas, prescrição de energia e aminoácidos, e especialmente água, eletrólitos e minerais.

As complicações mais frequentes da nutrição parenteral são infecciosas (sepse de cateter), metabólicas (esteatose hepática, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, osteoporose), gastrointestinais (atrofia da mucosa intestinal, risco de translocação bacteriana) e mecânicas⁴⁹. Ressalta-se ainda que pacientes com doenças inflamatórias intestinais apresentam maior risco de tromboembolismo venoso²⁶, de etiologia desconhecida, em que os mecanismos inflamatórios deslocam o equilíbrio hemostático para favorecer a ativação da coagulação que, por sua vez, também pode sustentar a inflamação, promovendo um círculo vicioso entre inflamação crônica e trombose. Embora não existam dados suficientes para exigir anticoagulação de rotina, isso deve ser considerado em todos os pacientes e especialmente no suporte nutricional parenteral⁵⁰. Pacientes com doença de Crohn geralmente formam fístulas, sendo assim, se a localização for distal de baixo débito o suporte nutricional deverá ser enteral, porém se a localização for proximal de alto débito o suporte deverá ser parenteral total.

Tabela 10.9	
Recomendações do suporte nutricional na doença de Crohn – ESPEN 2006 ³⁷ e 2017 ⁵¹	
Doença de Crohn	Recomendações
Indicações	<p>Suporte nutricional enteral</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prevenção e tratamento da desnutrição • Melhora da qualidade de vida • Adequado crescimento e desenvolvimento em crianças e adolescentes
Fase aguda	<ul style="list-style-type: none"> • Nutrição enteral em única terapia quando o tratamento com corticosteroides não é viável • Terapia combinada (nutrição enteral e drogas) em pacientes com desnutrição e estenose inflamatória do intestino • Terapia nutricional parenteral não é indicada – inibe a síntese de ácidos graxos de cadeia curta e aumenta o risco de translocação bacteriana
Remissão	<ul style="list-style-type: none"> • Suplementos orais no caso de inflamação intestinal persistente nos pacientes em tratamento com corticosteroides • Remissão (> 1 ano) – verificar défices nutricionais – vitaminas e minerais

Continua >>

>> Continuação

Tabela 10.9	
Recomendações do suporte nutricional na doença de Crohn – ESPEN 2006 ³⁷ e 2017 ⁵¹	
Doença de Crohn	Recomendações
Perioperatório	<ul style="list-style-type: none"> • Suporte nutricional em pacientes com desnutrição e hipoalbuminemia
Aplicações	<ul style="list-style-type: none"> • Suporte nutricional enteral – sistema contínuo – evita complicações, podendo ser nasogástrica ou gastrostomia endoscópica percutânea • Suplementos nutricionais orais – consumo de até 600 kcal/dia além das refeições
Fórmulas enterais	<ul style="list-style-type: none"> • Não há diferenças no efeito de aminoácido livre, peptídeos e proteína intacta • Aminoácidos livres ou peptídeos geralmente não são recomendados • Fórmulas entéricas modificadas (gordura modificada, ômega-3 ácidos graxos, glutamina, TGF-β enriquecido) não há comprovação de eficácia – cautela na prescrição

Tabela 10.10	
Recomendações do suporte nutricional na retocolite ulcerativa – ESPEN 2006 ³⁷ e 2017 ⁵¹	
Retocolite ulcerativa	Recomendações
Indicações	Desnutrição <ul style="list-style-type: none"> • Suporte nutricional em pacientes desnutridos ou com ingestão inadequada de nutrientes
	Fase aguda <ul style="list-style-type: none"> • Orientação nutricional – suplementos orais • Suporte nutricional oral e/ou parenteral • Suporte nutricional enteral não recomendado na fase aguda
	Remissão <ul style="list-style-type: none"> • Suplementos orais no caso de inflamação intestinal persistente nos pacientes em tratamento com corticosteroides • Remissão (> 1 ano) – verificar défices nutricionais – vitaminas e minerais
Perioperatório	<ul style="list-style-type: none"> • Suporte nutricional em pacientes com desnutrição e hipoalbuminemia
Aplicações	<ul style="list-style-type: none"> • Suporte nutricional enteral – sistema contínuo – evita complicações, podendo ser nasogástrico ou com gastrostomia endoscópica percutânea • Suplementos nutricionais orais – consumo de até 600 kcal/dia além das refeições diárias
Fórmulas enterais	<ul style="list-style-type: none"> • Não há diferenças no efeito de aminoácidos livres, peptídeos e proteína intacta • Aminoácidos livres ou peptídeos geralmente não são recomendados • Fórmulas entéricas modificadas (gordura modificada, ômega-3 ácidos graxos, glutamina, TGF-β enriquecido) não há comprovação de eficácia – cautela na prescrição

Tabela 10.11	
Recomendações do suporte nutricional na síndrome do intestino curto – ESPEN 2006 ³⁷ e 2017 ⁵¹	
Síndrome do intestino curto	Recomendações
Indicações	<ul style="list-style-type: none"> • Manutenção e/ou recuperação do estado nutricional • Recuperação da função intestinal residual (adaptação), redução da diarreia, melhora da qualidade de vida
Pós-operatório Fase de hipersecreção	<ul style="list-style-type: none"> • Nutrição parenteral obrigatória – fornecimento de fluidos e substituição de eletrólitos
Fase e adaptação	<ul style="list-style-type: none"> • Suporte nutricional enteral – administração contínua em quantidades limitadas • Adaptação progressiva – nutrição noturna para aumento de absorção como um suplemento ao alimento normal
Manutenção	<ul style="list-style-type: none"> • Suplementos nutricionais orais ou enterais • Eutrofia não pode ser mantida por alimentos – somente nutrientes
Tipo de fórmula	<ul style="list-style-type: none"> • Não há necessidade de uma composição específica de nutrientes • Má absorção extensa (aumento de calorias e modificações de nutrientes) • Não há confirmações sobre dietas à base de hormônio de crescimento associado a glutamina, hipolipídica e hiperglicídica, para aceleração da adaptação intestinal

Recomendações de macronutrientes e micronutrientes na doença inflamatória

Alguns alimentos e/ou bebidas podem irritar o trato gastrointestinal durante a fase de atividade da doença e, conseqüentemente, agravar os sintomas. Vale ressaltar que nem todos apresentam intolerância pelos mesmos alimentos, sendo assim é importante experimentar e descobrir quais alimentos aumentam os sintomas. Deve-se manter um diário alimentar para determinar como a dieta se relaciona com os sintomas, principalmente na fase aguda.

Calorias

Em geral, as necessidades energéticas dos pacientes com doenças inflamatórias são semelhantes às da população saudável, porém no período de atividade da doença os requerimentos podem ser maiores devido à presença de infecção (Tabela 10.13) e conseqüente aumento na atividade metabólica (febre, taquicardia)⁵². A recomendação inicial de calorias é de aproximadamente 20-25 kcal/kg ou adição de 300 a 400 kcal acima da taxa de metabolismo basal (TMB), aumentando gradativamente a fim de alcançar o gasto energético total, de acordo com as alterações metabólicas e funcionais que o indivíduo apresentar (Tabela 10.12).

Tabela 10.12 Requerimento de energia baseado no índice de massa corporal (IMC)	
IMC (kg/m ²)	Energia kcal/dia
< 15	36–45
15–19	31–35
20–29	26–30
> 30	15–25

Proteína

Necessidades aumentadas de proteína são apresentadas (Tabela 10.13) devido a perdas entéricas, hipercatabolismo na presença de infecção (abscesso) e recuperação em casos cirúrgicos. Na fase aguda a administração de dipeptídeos reduz a proteólise e aquisição de tecido magro (1,2-1,5 g/kg/dia). Nos pacientes em remissão a oferta deverá ser de acordo com o estado nutricional do paciente (1 g/kg/dia)⁵³.

Gorduras

As causas mais comuns de má absorção de ácidos biliares são a ressecção ileal e inflamação do íleo terminal, comum na doença de Crohn quando, na diminuição da reabsorção dos ácidos biliares, ocorre diarreia osmótica⁵⁴. A hiperoxalúria entérica (secundária, com risco aumentado de cálculos renais) ocorre na doença de Crohn, geralmente após ressecção ileal associada a má absorção de gordura e elevação consecutiva da absorção intestinal de oxalato. Vale salientar que a presença do cólon é um fator importante, pois o oxalato permanece disponível para a absorção no cólon por causa da má absorção de gordura concomitante e sua ligação ao cálcio⁵⁵, pois a excreção urinária de oxalato correlaciona-se com a excreção de gordura, sendo assim, sugere-se uma dieta hipolipídica (Tabela 10.13) pobre em oxalato e rica em cálcio. A restrição do oxalato dietético (principalmente chás e frutas) deve ser aplicada somente em indivíduos com pedras recorrentes no trato urinário.

Não há evidências suficientes para justificar a prescrição de ácidos graxos ômega-3 na fase de remissão em adultos ou crianças com doença de Crohn, portanto, não são recomendados⁵⁶.

Prebióticos e probióticos

Os prebióticos são carboidratos não digeríveis, como fruto-oligossacarídeos, que são fermentados pela microflora intestinal para produzir ácidos graxos de cadeia curta. Seu papel não é comprovado na melhora das doenças inflamatórias⁵⁷. Já os probióticos (Tabela 10.13) são microrganismos vivos que produzem substâncias benéficas (butirato) através da fermentação bacteriana da flora intestinal. A principal função do butirato é fornecer substrato para os colonócitos, mantendo sua integridade.

A desagregação anormal do butirato pode ser uma das possíveis causas de colite ulcerativa⁵⁸. Os níveis de butirato são reduzidos pela ação de compostos de enxofre no intestino (uma razão pela qual os alimentos ricos em enxofre podem

piorar os sintomas da colite ulcerativa). Ao ajudar a manter os níveis de butirato, as bactérias probióticas podem ter um papel benéfico a desempenhar na doença inflamatória intestinal. Porém, existem poucos estudos determinando sua eficácia, havendo um consenso na literatura para evitá-los principalmente na fase aguda, devido aos riscos aumentados de bacteremia na colite ulcerativa grave, sendo ineficazes na doença de Crohn ativa e indução de remissão⁵⁹.

Tabela 10.13 Recomendações de energia e macronutrientes nas doenças inflamatórias intestinais		
Nutrientes	Fase aguda	Fase remissão
Calorias	20-25 kcal/kg/dia 300 a 400 kcal acima da TMB	Gasto energético total
Carboidratos	Hiperglicídica – carboidratos complexos	Normoglicídica
Proteínas	1,5-2,0 g/kg/dia	1,0 g/kg/dia
Lipídeos	Hipolipídica – TCM	Normolipídica – TCM/TCL
Fibras	Solúveis – 25-35 g/dia	Solúvel/insolúvel – 25-35 g/dia
Prebióticos	Não comprovado	–
Probióticos	Não indicado	–

Vitaminas e minerais

É notória a deficiência de micronutrientes em indivíduos com doenças inflamatórias, porém as diretrizes ainda não foram estabelecidas para o diagnóstico e concomitante suplementação (Tabela 10.14). Observa-se que logo após o diagnóstico alguns pacientes apresentam deficiências de riboflavina (B_2), folato (B_9), betacaroteno (vitamina A), cobalamina (B_{12}), vitamina D, cálcio, fósforo, magnésio, selênio e zinco, e em longo prazo, deficiência de ferro e vitaminas lipossolúveis, incluindo a vitamina K⁶⁰⁻⁶².

A osteopenia e/ou osteoporose (baixa densidade mineral óssea) são frequentemente encontradas em pacientes com doença de Crohn, tanto pediátricos quanto adultos, pois diversos fatores levam a deficiência de cálcio e vitamina D: uso prolongado de esteroides, baixa ingestão de laticínios, má absorção, desnutrição e inflamação sistêmica⁶³. Assim, a suplementação deve ser feita de acordo com as deficiências, necessidades individuais e o estado nutricional atual. Além de regular a absorção de cálcio, a vitamina D também reduz as respostas imunes ligadas às doenças inflamatórias intestinais⁶⁴. Importante ressaltar que a osteoporose e as fraturas podem estar presentes antes da introdução de esteroides⁶⁵, sendo necessário preveni-las através do tratamento com fármacos quando a perda óssea ainda não for proeminente.

Não há consenso na literatura sobre a vitamina D e ações necessárias em crianças e adolescentes, porém a deficiência é comum em pacientes adultos com colite ulcerativa ativa, particularmente aqueles que necessitam de corticosteroides⁶⁶. A

deficiência de vitamina D deve ser tratada, uma vez que a baixa concentração plasmática de 25(OH)D está associada a um aumento do risco de cirurgia e hospitalizações, tanto na doença de Crohn quanto na colite ulcerativa⁶⁷.

Tabela 10.14
Recomendações de micronutrientes – avaliação e diagnóstico das deficiências nas doenças inflamatórias intestinais

Nutrientes	Recomendações diárias	Sinais e sintomas da deficiência	Recomendações da suplementação oral
Zinco	15 mg	Pele seca, escamação da palma das mãos, diarreias e alterações mentais	50 mg elementar/dia
Ferro	10 a 15 mg	Anemia microcítica e fadiga	300 mg – 1 a 3 dias
B ₁₂	3 µg	Anemia megaloblástica, parestesias, ataxia, diarreia e alterações mentais	1.000 µg/dia
Folato	400 µg	Glossite, diarreia, anemia megaloblástica, perda de memória	1 mg/dia
Cálcio	800 a 1.500 mg	Osteopenia, osteoporose e tetania	1.500 a 2.000 mg/dia
Magnésio	400 mg	Náusea, fraqueza muscular, arritmia cardíaca, confusão mental e convulsões	150 mg elementar 4 x/dia
Vitamina D	400 UI	Raquitismo, osteomalácia, fraqueza muscular, tetania	Variável

Em indivíduos com retocolite ulcerativa a deficiência de ácido fólico tem sido associada a um risco aumentado do desenvolvimento de câncer colorretal⁶⁸. Como alguns medicamentos usados no tratamento das doenças inflamatórias são antagonistas do folato (metotrexato) ou bloqueiam a sua absorção (sulfassalazina), o mais indicado seria a suplementação.

As diretrizes ECCO-ESPGHAN⁵⁹ sugerem a administração oral de 5 mg de folato uma vez por semana em pacientes com tratamento de metotrexato (24 e 72 h após o metotrexato) ou 1 mg por dia durante 5 dias por semana, tanto em crianças quanto em adultos. A anemia é considerada a manifestação extraintestinal mais frequente nas doenças inflamatórias, e as taxas de prevalência variam de 6 a 74%, principalmente na atividade da doença, aumentando assim a morbimortalidade⁶⁹. Na maioria dos casos está associada a deficiência crônica de ferro, sendo necessária a suplementação independentemente da idade.

Indivíduos gastrectomizados apresentam deficiência de vitamina B₁₂ devido à ausência da produção de fator intrínseco, e ressecções de íleo terminal comprometem a sua absorção. Sendo assim, a melhor forma de suplementação seria intramuscular (IM), atingindo dessa forma doses mais elevadas, de acordo com a necessidade do paciente⁷⁰. O ácido metilmalônico sérico (S-MMA) é o melhor indicador

de deficiência de cobalamina (B_{12}), e as concentrações elevadas representam uma alteração metabólica muito específica dessa vitamina⁷¹. Vale salientar que a homocisteína também é uma indicação de deficiência de B_{12} , porém também está alterada pela deficiência de B_6 ⁷².

O zinco dietético é considerado importante fator de risco na doença de Crohn devido aos efeitos na autofagia, na resposta imune inata e adaptativa e na manutenção da barreira intestinal, não sendo observada melhora na colite ulcerativa⁷³. Porém o diagnóstico ainda é controverso, uma vez que os pacientes não apresentam sintomas de deficiência. Subentende-se que há deficiência devido ao processo inflamatório e à hipoalbuminemia, uma vez que o zinco é transportado pela albumina^{74,75}.

■ Referências

1. Lafortuna CL, Agosti F, Marinone PG, Marazzi N, Sartorio A. The relationship between body composition and muscle power output in men and women with obesity. *J Endocrinol Invest.* 2004;27:854-861. [PubMed]
2. Stenson W. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, et al., eds. *Modern nutrition in health and disease*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
3. Marotta K, Floch MH. Diet and nutrition in ulcer diasease. *Med Clin North Am.* 1993;77:88-17.
4. Prasad AS. Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;12:646-652.
5. Zojaji H, Talaie R, Mirsattari D, Haghazali M, Molaei M, Mohsenian N, et al. The efficacy of Helicobacter pylori eradication regimen with and without vitamin C supplementation. *Digestive and Liver Disease.* 2009;41:644-647.
6. Vasiljevic T, Shah NP. Probiotics - From Metchnikoff bioactive. *International Dairy Journal.* 2008;18:714-728.
7. Ankolekar C, Johnson D, Pinto MS, et al. Inhibitory potential of tea polyphenolics and influence of extraction time against Helicobacter pylori and lack of inhibition of beneficial lactic acid bacteria. *Journal of Medicinal Food.* 2011;14:1321-9.
8. O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, Heaney RP, Kerzner LJ. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med.* 2005;118(7):778-781. [PubMed]
9. Corley D, Kubo A, Zhao W, Quesenberry C. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. *Gastroenterology.* 2010 Jul;139(1):93-101. doi: 10.1053/j.[PMC free article] [PubMed]
10. Aseeri M, Schroeder T, Kramer J, Zackula R. Gastric acid suppression by proton pump inhibitors as a risk factor for clostridium difficile-associated diarrhea in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(9):2308-2313. [PubMed]
11. Yang JH, Kang HS, Lee SY, Kim JH, Sung IK, Park HS, et al. Recurrence of gastroesophageal reflux disease correlated with a short dinner-to-bedtime interval. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29:730-735.[PubMed]
12. Rahaman M, Wahed M. Direct nutrient loss in diarrhea. In: Chen L, Scrimshaw N. eds. *Diarrhea and malnutrition*. New York and London: Plenum Press; 1983. p. 157-62.
13. Walravens P, Hambidge K. Growth of infants fed a zinc supplemented formula. *Am J Clin Nutr.* 1976;29:111-421.
14. Kleinman A. *Patients and healers in the context of culture*. Berkeley, Calif, USA: University of California Press; 1980.
15. World Health Organization. *The treatment and prevention of acute diarrhoea. Practical guidelines.* 2nd ed. Geneva: WHO; 1989.
16. Molla AM, Molla A, Sarker SA, Rahaman MM. Food intake during and after recovery from diarrhea in children. In: Chen LC, Scrimshaw NS, eds. *Diarrhea and Malnutrition: Interactions, Mechanisms, and Interventions*. New York: Plenum Press; 1983. p. 113-123.

17. World Health Organization and UNICEF: Oral rehydration therapy and oral rehydration salts. In: Oral Rehydration Salts. Geneva, Switzerland: New ORS; 2006. p. 11-12.
18. Santosham M, Daum RS, Dillman L, Rodriguez JL, et al. Oral rehydration therapy of infantile diarrhea: A controlled study of well-nourished children hospitalized in the United States and Panama. *N Engl J Med*. 1982;306:1071-1076. [PubMed]
19. Golbenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotic for the prevention of pediatric, antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 22;(12):CD004827. doi: 10.1002/14651858.CD004827.pub4.
20. Cremonini F, Di Caro S, Santarelli L, et al. Probiotics in antibiotic-associated diarrhoea. *Dig Liver Dis*. 2002;34(suppl. 2):S78-S80.
21. Floch MH, Wlaker WA, Sanders ME, Mieuwdorp M, Kim AS, Bremmer DA, et.al. Recommendations for probiotic use. 2015 update: proceedings and consensus opinion. *J Clin Gastroenterol*. 2015;(Suppl. 1):S69-73. PubMed.
22. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995 Jun;125(6):1401-12.
23. Rogha M, Esfahani MZ, Zargarzadeh AH. The efficacy of a synbiotic containing *Bacillus Coagulans* in treatment of irritable bowel syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2014;7(3):156-63.
24. Razack R, Seidner DL. Nutrition in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007;23:400-405.
25. Hodges P, Gee M, Grace M, Sherbaniuk RW, Wensel RH, Thomson AB. Protein-energy intake and malnutrition in Crohn's disease. *J Am Diet Assoc*. 1984. 84:1460-1464.
26. Sandhu A, Mosli M, Yan B, Wu T, Gregor J, Chande N, et al. Self-screening for malnutrition risk in outpatient inflammatory bowel disease patients using the malnutrition Universal screening tool (MUST). *J Parenter Enter Nutr*. 2016.
27. Nguyen GC, Munsell M, Harris ML. Nationwide prevalence and prognostic significance of clinically diagnosable protein-calorie malnutrition in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1105e11.
28. Graham TO, Kandil HM. Nutritional factors in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am*. 2002;31:203-218.
29. Shamir R. Nutrition and growth in inflammatory bowel disease. *World Ver Nutr Diet*. 2013;106:156e61.
30. Jeejeebhoy KN. Clinical nutrition: 6. Management of nutritional problems of patients with Crohn's disease. *CMAJ*. 2002;166:913-918.
31. Han PD, Burke A, Baldassano N, Rombeau JL, Lichtensein GR. Nutrition and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am*. 1999;28:423-443.
32. Klein S. The myth of serum albumin as a measure of nutritional status. *Gastroenterology*. 1990;99:1845-1846.
33. Schneewiss B, et al. Energy and substrate metabolism in patients with active Crohn's disease. *J Nutr*. 1999;129:844-848.
34. Schwartz, E. Perioperative parenteral nutrition in adults with inflammatory bowel disease: a review of the literature. *Nutr Clin Pract*. 2015;31:159-170.
35. Bozzetti F, Gavazzi C, Miceli R, Rossi N, Mariani L, Cozzaglio L, et al. Perioperative total parenteral nutrition in malnourished, gastrointestinal cancer patients: a randomized, clinical trial. *J Parenter Enter Nutr*. 2000;24:7e14.
36. Kuppinger D, Hartl WH, Bertok M, Hoffmann JM, Cederbaum J, Küchenhoff H, et al. Nutritional screening for risk prediction in patients scheduled for abdominal operations. *Br J Surg*. 2012;99:728e37.
37. Forbes A, Escher J, Hebutterne X, Klek S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition*. 2017;36:321 e 347.
38. American Dietetic Association: Nutrition Care Manual.
39. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, Silva P, Korzenik JR, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2013;145: 970e7.
40. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46e54.

41. Martinez-Medina M, Denizot J, Dreux N, Robin F, Billard E, Bonnet R, et al. Western diet induces dysbiosis with increased *E coli* in CEABAC10 mice, alters host barrier function favouring AIEC colonisation. *Gut*. 2014;63:116e22.
42. Charlebois A, Rosenfeld G, Bressler B. The impact of dietary interventions on the symptoms of inflammatory bowel disease: a systematic review. *Crit Ver Food Sci Nutr*. 2015;10:1370e8.
43. Lochs H, Steinhardt HJ, Klaus-Wentz B, et al. Comparison of enteral nutrition and drug treatment in active Crohn's disease. Results of the European Cooperative Crohn's Disease Study. IV. *Gastroenterology*. 1991;101:881-8.
44. Wright RA, Adler EC. Peripheral parenteral nutrition is no better than enteral nutrition in acute exacerbation of Crohn's disease: a prospective trial. *J Clin Gastroenterol*. 1990;12:396-9.
45. Royall D, Jeejeebhoy KN, Baker JP, Allard JP, Habal FM, Cunnane SC, et al. Comparison of amino acid v peptide based enteral diets in active Crohn's disease: clinical and nutritional outcome. *Gut*. 1994;35:783e7.
46. Lipman TO. Grains or veins: is enteral nutrition really better than parenteral nutrition? A look at the evidence. *J Parenter Enteral Nutr*. 1998;22:167-82.
47. Wilmore DW, Robinson MK. Short bowel syndrome. *World J Surg*. 2000;24:1486-92.
48. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patients. Society of Critical Care medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *J Parenter Enter Nutr*. 2009;33:277e316.
49. Giannotta M, Tapete G, Emmi G, Silvestri E, Milla M. Thrombosis in inflammatory bowel diseases: what's the link? *Thromb J*. 2015;13:14.
50. Bhakta A, Tafen M, Ahmed M, Ata A, Abraham C, Bruce D, et al. Risk of catheter-associated deep venous thrombosis in inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum*. 2014;57:1379e83.
51. Lochs H, Dejongh B, Hammarqvist F, Hebuterne X, Leon-Sanchez M, Schutz T, et al. Thul. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: *Gastroenterology. Clinical Nutrition*. 2006;25:260-274.
52. Inoue M, Sasaki M, Takaoka A, Kurihara M, Iwakawa H, Bamba S, et al. Changes in energy metabolism after induction therapy in patients with severe or moderate ulcerative colitis. *J Clin Biochem Nutr*. 2015;56:215e9.
53. Griffiths RD, Hinds CJ, Little RA. Manipulating the metabolic response to injury. *Br Med Bull*. 1999;55:181e95.
54. Hebuterne X, Filippi J, Al-Jaouni R, Schneider S. Nutritional consequences and nutrition therapy in Crohn's disease. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009;33(Suppl. 3):S235e44.
55. Hylander E, Jarnum S, Jensen HJ, Thale M. Enteric hyperoxaluria: dependence on small intestinal resection, colectomy, and steatorrhea in chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 1978;13:577e88.
56. Lev-Tzion R, Griffiths AM, Leder O, Turner D. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;28:2.
57. Benjamin JL, Hedin CR, Koutsoumpas A, Ng SC, McCarthy NE, Hart AL, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of fructooligosaccharides in active Crohn's disease. *Gut*. 2011;60:923e9.
58. Welters CF, Heineman E, Thunnissen FB, van den Bogaard AE, Soeters PB, Baeten CG. Effect of dietary inulin supplementation on inflammation of pouch mucosa in patients with an ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 2002;45:621e7.
59. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8:1179e207.
60. Kuroki F, Iida M, Tominaga M, et al. Multiple vitamin status in Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 1993;38:1614-1618.
61. Rath HC, Caesar I, Roth M, Scholmerich J. Nutritional deficiencies and complications in chronic inflammatory bowel disease. *Med Klin*. 1998;93:6-10. [Article in German]
62. Geerling BJ, Badart-Smook A, Stockbrugger RW, Brummer RJ. Comprehensive nutritional status in patients with long-standing Crohn disease currently in remission. *Am J Clin Nutr*. 1998;67:919-926.
63. Vogelsang H, Schoff R, Tillinger W, Ferenci P, Gangl A. 25-hydroxyvitamin D absorption in patients with Crohn's disease and with pancreatic insufficiency. *Wien Klin Wochenschr*. 1997;109:678-82.

64. Schoon EJ, Muller MC, Vermeer C, Schurgers LJ, Brummer RJ, Stockbrugger RW. Low serum and bone vitamin K status in patients with longstanding Crohn's disease: another pathogenetic factor of osteoporosis in Crohn's disease? *Gut*. 2001;48:473-7.
65. Walther F, Fusch C, Radke M, Beckert S, Findeisen A. Osteoporosis in pediatric patients suffering from chronic inflammatory bowel disease with and without steroid treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43:42e51.
66. Veit LE, Maranda L, Fong J, Nwosu BU. The vitamin D status in inflammatory bowel disease. *PLoS One*. 2014;9(7):101583.
67. Ananthakrishnan AN, Cagan A, Gainer VS, Cai T, Cheng SC, Savova G, et al. Normalization of plasma 25-hydroxy vitamin D is associated with reduced risk of surgery in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Aug;19(9):1921e7.
68. Burr NE, Hull MA, Subramanian V. Folic acid supplementation may reduce colorectal cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2017 Mar;51(3):247-253.
69. Reinisch W, Staun M, Bhandari S, Munoz M. State of the iron: how to diagnose and efficiently treat iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;429e40.
70. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med*. 2013;368:149e60.
71. Pitkin RM (Chair). Dietary Reference Intakes for Thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, Pantothenic acid, biotin and choline. Washington, DC: National Academy Press; 2000. p. 306-356.
72. Hornung N, Ellingsen T, Stengaard-Pedersen K, Poulsen JH. Folate, homocysteine, and cobalamin status in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate, and the effect of low dose folic acid supplement. *J Rheumatol*. 2004;31:2374e81.
73. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Song M, Higuchi LM, Richter JM, Chan AT. Zinc intake and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Int J Epidemiol*. 2015;44:1995e2005.
74. Naber THJ, Van Den Hamer CJA, Baadenhuysen H, Jansen JB. The value of methods to determine zinc deficiency in patients with Crohn's disease. *Scan J Gastroenterol*. 1998;33:514-523.
75. Santucci NR, Alkhouri RH, Baker RD, Baker SS. Vitamin and zinc status pretreatment and posttreatment in patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59:455e7.



Terapia Nutricional para Pacientes com HIV/AIDS

Adriana Cruz Lopes

Além da doença e suas complicações, muitas pessoas enfrentam insegurança econômica, isolamento social e estigmatização, encarceramento e/ou institucionalização, além das comorbidades associadas. Como resultado, muitas pessoas com HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) e AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*), além de enfrentarem a fome, não têm acesso à segurança alimentar e nutricional. Considerando que a disponibilidade de alimentos e uma boa nutrição são essenciais para manter as pessoas saudáveis, independente da doença, a insegurança alimentar e nutricional pode exacerbar tanto a desnutrição quanto uma série de alterações metabólicas, psicossociais e econômicas, aumentando o risco de exposição e transmissão do HIV, comprometendo a adesão e eficácia do tratamento, bem como o progresso de programas governamentais para melhorar a saúde, o status econômico e outros esforços de desenvolvimento¹.

A *American Dietetic Association*² é clara sobre a importância da formação de uma equipe multiprofissional de cuidados à saúde, com o intuito de melhorar a qualidade de vida, pois a progressão da infecção por HIV assintomático para AIDS (sintomático) depende exclusivamente da saúde em geral e do estado nutricional. Observa-se que indivíduos com recursos alimentares aliados à saúde adequada desenvolvem AIDS em aproximadamente 10 anos, quando comparados a indivíduos com desnutrição.

A imunodepressão é uma das alterações metabólicas mais comuns na desnutrição, independentemente da infecção pelo HIV³, salientando ainda que as taxas de mortalidade são mais altas nesses indivíduos, incluindo os que estão em terapêutica com antirretrovirais⁴. A infecção pelo HIV associada aos antirretrovirais alteram o metabolismo de forma significativa, somando-se ainda as mudanças no estado nutricional, como gasto energético, metabolismo de macronutrientes (carboidratos, proteínas e lipídeos), regulações hormonais, função imune, dentre outros⁵. As manifestações mais comuns de deficiências nutricionais, que incluem a desnutrição energética proteica, são contextualizadas da seguinte maneira:

- aumento dos requisitos nutricionais concomitante ao comprometimento da ingestão e absorção de nutrientes (desnutrição);

- aumento do risco de infecções oportunistas e aceleração da progressão para AIDS;
- desnutrição e HIV/AIDS são sinérgicos e criam um ciclo vicioso (Figura 11.1) que compromete significativamente o sistema imunológico.

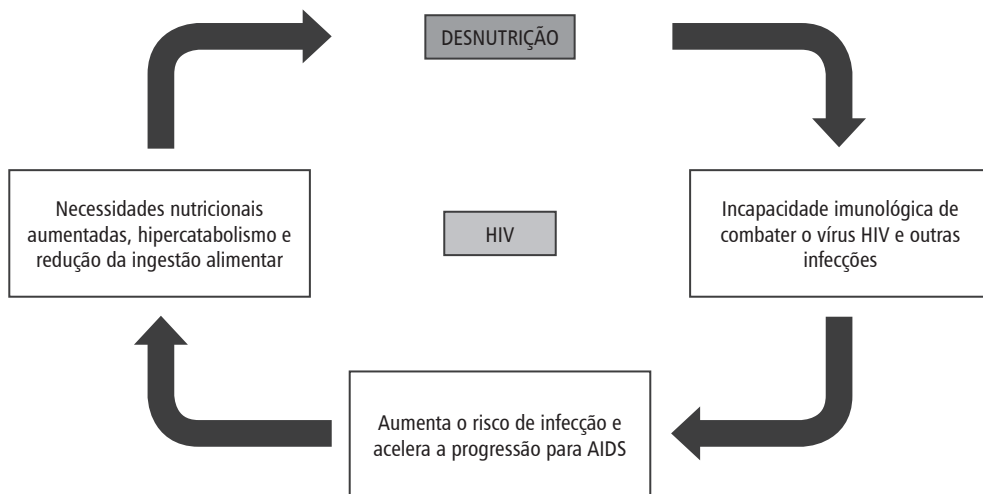


FIGURA 11.1. Ciclo da desnutrição e infecção em portadores de HIV/AIDS.

A desnutrição manifesta-se mais comumente com perda de peso importante associada ao hipermetabolismo devido às infecções oportunistas, tanto em adultos quanto em crianças (comprometimento do crescimento e desenvolvimento), resultado de deficiência de macro e/ou micronutrientes específicos⁶. A perda de peso ocorre devido a ingestão reduzida (inanição), má absorção, aumento súbito no gasto energético em repouso e alterações metabólicas (Tabela 11.1), correlacionando-se com o aumento da mortalidade principalmente em países em desenvolvimento⁷.

Tabela 11.1 Etiologia da desnutrição em indivíduos com HIV/AIDS	
Redução da ingestão alimentar	Lesões bucais Depressão Efeito colateral dos antirretrovirais
Má absorção	Diarreia – parasitas, bactérias e vírus
Alterações metabólicas	Hipermetabolismo (infecção) Inanição Imunodepressão

Continua >>

>> Continuação

Tabela 11.1 Etiologia da desnutrição em indivíduos com HIV/AIDS	
Infecções e doenças crônicas	Aumento das necessidades energéticas Diminuição da ingestão alimentar Perda de peso Perda de massa magra Imunodepressão
Anorexia	Infecção Diminuição da ingestão alimentar Depressão Perda de peso
Diarreia	Alimentos e/ou água contaminados Infecções: parasitas, bactéria e/ou vírus Redução da ingestão alimentar Desidratação Má absorção
Febre	Aumento das necessidades nutricionais
	Tratamento medicamentoso das infecções oportunistas Efeito colateral dos antirretrovirais Redução da ingestão alimentar
Candidíase bucal	Perda de apetite Redução da ingestão alimentar Perda de peso
Anemia	Diminuição da ingestão de ferro Infecções: malária e ancilostomíase

Um dos métodos mais utilizados para verificar o estado nutricional é através da aferição da massa muscular (pregas cutâneas, circunferências e bioimpedância), pois reflete o *pool* de proteínas estruturais. Na presença de infecção a depleção é significativamente mais rápida, impossibilitando até a aferição, sendo assim, é considerado marcador prognóstico independente na infecção por HIV⁸. A perda de massa muscular e visceral pode ser mascarada por aumento no fluido extracelular (edema) e/ou massa gorda, principal motivo pelo qual o índice de massa corporal e a história de perda de peso não predizem o prognóstico de forma confiável, quando comparados à diminuição dos níveis séricos de albumina e transferrina.

A síndrome consumptiva é definida pela perda de peso (acima de 10%) associada a febre, diarreia de origem desconhecida e infecções oportunistas (diarreia, tuberculose, pneumonia, malária), sintomas comuns na imunodeficiência avançada⁹. Importante ressaltar que perdas inferiores também influenciam de forma negativa na saúde do indivíduo.

Macronutrientes

As necessidades energéticas e de macronutrientes (Tabela 11.2) devem ser individualizadas, de acordo com o estado nutricional. Geralmente aumentam em 10% para manutenção do peso corporal em adultos assintomáticos, contudo durante a AIDS os valores sobem para 20 a 30% aproximadamente, devido à presença de infecções oportunistas. No entanto, não há consenso na literatura quanto ao aumento da ingestão alimentar (Quadro 11.1) nesse período, pois geralmente as atividades estão reduzidas, sendo assim, baseia-se somente na energia necessária para recuperação do peso. A ingesta deve, portanto, ser aumentada de acordo com a tolerância metabólica durante a fase de recuperação, visando o máximo alcançável até 30% acima da ingestão normal durante a fase aguda.

Tabela 11.2 Recomendações de energia e macronutrientes em portadores de HIV/AIDS	
Energia	<ul style="list-style-type: none"> • Adultos: • Assintomáticos: 10% extra do GET • Sintomáticos: 20 a 30% extra do GET • Crianças: • Assintomáticas: 10% extra do GET • Sintomáticas: 50 a 100% extra GET
Proteínas	<ul style="list-style-type: none"> • Assintomáticos: 10 a 15% do VCT • Sintomáticos: deverá ser individualizada chegando a 1,6 g/kg/dia • Crianças: 1,0 g/kg/dia • Gestantes e lactantes: 1,2 a 1,6 g/kg/dia • Adultos: 1,2 a 1,5 g/kg/dia
Gorduras	<ul style="list-style-type: none"> • Assintomáticos: 25 a 35% do VCT • Sintomáticos com dislipidemia • 25% a 35% do VCT, onde: • 7% gordura saturada • < 1% ácidos graxos trans • < 200 mg de colesterol • > Ômega-3 • > Mono e poli-insaturados
Carboidratos	<ul style="list-style-type: none"> • 50 a 60% do VCT
Fibras	<ul style="list-style-type: none"> • 14 g/1.000 calorias

GET: Gasto energético total; VCT: valor calórico total.

Existem poucos estudos sobre o gasto energético em crianças infectadas pelo HIV. As necessidades energéticas podem variar de acordo com o tipo e a duração das infecções e a concomitante perda de peso. Embora a descoberta de aumento do gasto de energia em repouso na doença assintomática não tenha sido determinada em crianças, semelhantemente a adultos infectados com HIV assintomáticos, recomenda-se um aumento médio de 10% da ingestão energética para manter o crescimento e desenvolvimento.

Quadro 11.1
Estratégias para aumentar o consumo alimentar em indivíduos portadores de HIV/AIDS

- Realizar 6 a 8 refeições por dia
- Dar preferência a alimentos locais (regionais)
- Utilizar ácidos graxos poli-insaturados (óleo de soja, girassol) na preparação de alimentos e monoinsaturados *in natura* (azeite, canola) – evitar na presença de diarreia
- Carboidratos complexos – batata, inhame, aipim, fruta-pão, batata-doce
- Adoçar mingau ou adicionar sementes oleaginosas (castanhas, nozes, amêndoas, avelãs)
- As preparações deverão ser cozidas, refogadas, ensopadas, grelhadas
- Evite líquidos durante as refeições – 1 hora antes e depois
- Sucos naturais, verduras e legumes – na presença de infecção deverão ser ofertados somente cozidos (alimentos *in natura* aumentam o risco de contaminação)
- Na presença de lesões bucais, candidíase – as refeições deverão ser frias
- Carnes de frango, peixe e bovinos
- Laticínios – leite integral, iogurtes, queijos (na presença de diarreia deverão ser isentos de lactose)

Com base na experiência clínica e nas diretrizes existentes para alcançar o crescimento de recuperação em crianças, independentemente do estado do HIV, as ingestas de energia para crianças com perda de peso precisam ser aumentadas em 50% para 100% em relação às recomendações para crianças saudáveis. Evidências para apoiar recomendações específicas para o manejo da desnutrição grave em crianças infectadas pelo HIV ainda não estão disponíveis, sendo assim, na ausência de dados específicos segue-se o preconizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS)¹⁰.

Atualmente não há dados específicos sobre o impacto do HIV/AIDS e as condições relacionadas nas necessidades energéticas durante a gravidez e a lactação, além dos requisitos já identificados para mulheres não infectadas. Por enquanto a recomendação é semelhante à de adultos infectados. Importante ressaltar as orientações quanto à presença do vírus no leite materno¹¹. Nos países em que o aleitamento artificial é acessível, viável, aceitável, sustentável e seguro, não é recomendada a amamentação por mulheres infectadas pelo HIV (incluindo aqueles que recebem medicamentos antirretrovirais). No entanto, em locais não acessíveis e viáveis o profissional deverá utilizar as orientações da Organização Mundial da Saúde (OMS) e/ou Ministério da Saúde.

Geralmente, recém-nascidos de mães soropositivas apresentam maior risco de baixo peso, desnutrição precoce e mortalidade nos 2 primeiros anos de vida¹². Portanto, o cuidado nutricional é essencial para minimizar a transmissão do vírus no período pós-natal, consequentemente aumentando a sobrevida da criança. As intervenções para lactentes expostos ao vírus incluem avaliação nutricional, alimentação infantil, aconselhamento e apoio, suplementação periódica de vitamina A e monitoramento do crescimento e desenvolvimento.

As necessidades proteicas devem ser individualizadas nos indivíduos com infecção, com o intuito de suprir as carências de acordo com as alterações metabólicas presentes¹³. Dietas com baixo teor de fibra e alto teor de gordura estão associadas a deposição de gordura, resistência à insulina e obesidade.

Dietas pobres em gorduras saturadas e totais resultam em níveis reduzidos de triglicerídeos, aumento dos níveis de colesterol HDL e menor risco de lipo-hipertrofia. Em indivíduos com infecções associadas a dislipidemias o padrão alimentar deverá ser cardioprotetor, adaptado às necessidades individuais (Tabela 11.2). Pesquisas sobre várias intervenções de modificação de estilo de vida para o tratamento das dislipidemias em pessoas com infecção por HIV relatam melhorias no perfil lipídico sérico. Estudos indicam que dietas baixas em gorduras saturadas e totais e incluindo ácidos graxos ômega-3 resultaram em níveis reduzidos de triglicerídeos, aumento dos níveis de colesterol HDL e menor risco de lipo-hipertrofia.

Micronutrientes

O papel dos micronutrientes em portadores de HIV é essencial, porém não há evidências na suplementação acima das recomendações da RDA tanto para adultos quanto crianças, ou seja, a alimentação diversificada é capaz de atender às necessidades. No entanto, se a oferta alimentar for precária, faz-se imperiosa a suplementação de acordo com as necessidades¹⁴.

Os micronutrientes (vitaminas A, B₆, B₁₂, ferro e zinco) são importantes na manutenção do sistema imunológico, principalmente durante a infecção (Tabela 11.3). A deficiência de vitamina A está associada a maiores taxas de transmissão materno-infantil, progressão mais rápida do HIV para AIDS, maior mortalidade infantil e insuficiência do crescimento e desenvolvimento¹⁵, e a carência das vitaminas do complexo B favorece a progressão da doença. Apesar de não haver evidências da suplementação de micronutrientes na infecção pelo HIV, algumas específicas como as vitaminas A, B₆ (niacina) e B₁₂ (cianocobalamina) demonstraram melhorar a sobrevida e reduzir a progressão da doença, embora apenas em populações saudáveis nas quais as deficiências de micronutrientes não são comuns¹⁶. A suplementação de vitamina B₆ (10 mg por dia) também é recomendada para pacientes com tuberculose tratados com isoniazida¹⁷.

Tabela 11.3			
Micronutrientes: funções, fontes e deficiências em indivíduos portadores de HIV/AIDS			
Micronutriente	Funções	Fontes	Marcadores Deficiência
Vitamina A	Manutenção de células epiteliais, mucosas, membranas e pele (incluindo revestimento de células respiratórias, gastrointestinais e urinárias Visão e crescimento ósseo	Leite integral, óleo de peixe, ovos, fígado, cenoura, manga, mamão, abóbora, batata Vegetais amarelos e laranjas	Associada à progressão do HIV Aumento da mortalidade infantil e de adultos Aumento da transmissão de mãe para filho Crescimento inadequado

Continua >>

>> Continuação

Tabela 11.3 Micronutrientes: funções, fontes e deficiências em indivíduos portadores de HIV/AIDS			
Micronutriente	Funções	Fontes	Marcadores Deficiência
Vitamina A	Crescimento e função de células T e B A deficiência de vitamina A está relacionada com a mortalidade infantil e insuficiência do crescimento infantil		
Vitamina B ₁ (tiamina)	Metabolismo energético Aumenta o apetite e as funções do sistema nervoso central	Cereais de grãos inteiros, carne, aves, peixe, fígado, leite, ovos, óleo, sementes e legumes	Beribéri Fraqueza muscular, anorexia, edema
Vitamina B ₂ (riboflavina)	Metabolismo energético Visão e integridade de pele	Leite, ovos, fígado, carne, peixe, iogurte, folhas verdes, cereais e legumes	Inflamação da língua, estomatite, edema
Vitamina B ₃ (niacina)	Metabolismo energético Integridade da pele Sistemas nervoso e digestivo	Leite, ovos, carne, aves, peixe, amendoim, cereais de grãos inteiros, arroz integral	Pelagra (3D's: dermatite, diarreia, demência)
Vitamina B ₆ (piridoxina)	Metabolismo de gorduras e proteínas Conversão: triptofano em niacina Síntese eritrocitária Metabolismo da homocisteína	Legumes, batatas, carne, peixe, aves, melancia, abacate, brócolis, folhas verdes	Inflamação da língua, lesões nos lábios e cantos da boca Neuropatia periférica
Vitamina B ₁₂ (cobalamina)	Síntese celular Manutenção das células nervosas Metabolismo de ácidos graxos e aminoácidos	Carne, peixe, aves, marisco, queijo, ovos, leite	Anemia Inflamação da língua Degeneração de nervos periféricos Hipersensibilidade Fraqueza Demência e confusão
Vitamina C (ácido ascórbico)	Aumenta a absorção de ferro não heme Sistema imune	Goiaba, laranja, acerola Repolho, folhas verdes, tomates, pimentões Batata, inhame Leite fresco	Escorbuto Anorexia Fadiga Dificuldade de cicatrização Sangramento gengival

Continua >>

>> Continuação

Tabela 11.3 Micronutrientes: funções, fontes e deficiências em indivíduos portadores de HIV/AIDS			
Micronutriente	Funções	Fontes	Marcadores Deficiência
Vitamina E	Antioxidante Síntese do sistema imunológico	Fígado, gordura do leite, amendoim Vegetais verdes, óleo vegetais, grãos integrais Gema de ovo, nozes, soja, sementes de girassol e algodão Coco, tomates, batata-doce	Anemia em lactentes Irritabilidade Edema
Zinco	Antioxidante Sistema imunológico Cicatrização Crescimento e desenvolvimento Transporte da vitamina A	Miúdos - peixe, aves Ovos, cereais integrais, legumes, nozes, leite, iogurte, milho, goiaba, sementes de abóbora	Reduz o risco de infecção e lesões de pele Comprometimento do crescimento
Selênio	Antioxidante Manutenção da musculatura cardíaca Síntese de glutatona peroxidase Funções fagocíticas	Carne, ovos, frutos do mar Grãos, fígado de galinha cozido Sementes de girassol	Reduz o risco de infecção Danos ao coração e músculos esqueléticos
Ferro	Síntese de hemoglobina (transporte de oxigênio)	Carne vermelha, fígado, peixe, aves, ovos, legumes, amendoim, cereais, frutas secas e ricas em vitamina C	Anemia
Ácido fólico	Síntese de sangue vermelho Células, células gastrointestinais e DNA	Fígado, folha verde, legumes, peixe, amendoim, sementes oleaginosas – nozes, castanhas, avelãs	Anemia Defeito do tubo neural em recém-nascidos
Cálcio	Manutenção óssea e dentes; função adequada do coração e músculos Coagulação sanguínea Sistema imune	Leite e derivados – queijos, iogurtes	Osteoporose, osteomalácia
Iodo	Desenvolvimento e funcionamento cerebral e do sistema nervoso	Peixes, frutos do mar Sal enriquecido com iodo	
Magnésio	Fortalece os músculos Sistema nervoso Desenvolvimento ósseo e manutenção dos dentes	Cereais, verduras e folhas verde-escuras, frutos do mar, nozes e amendoim	

Suporte nutricional × antirretrovirais

A introdução do tratamento antirretroviral (HAART – terapia antirretroviral altamente ativa) em 1996 diminuiu a incidência de desnutrição, mudando o foco para pacientes que nunca foram tratados ou apresentaram intolerância e/ou resistência às drogas¹⁸. O suporte nutricional não substitui os antirretrovirais, no entanto, a alimentação e a nutrição desempenham um papel essencial na biodisponibilidade (absorção, digestão, metabolismo e transporte) dos fármacos. Além disso, existem complicações metabólicas associadas ao uso de HAART em longo prazo com implicações nutricionais graves, porém, administráveis. As interações entre nutrição e fármacos em adultos e crianças cronicamente desnutridos, no entanto, são amplamente desconhecidas, bem como os efeitos de medicamentos tradicionais e “alternativos” e suplementos dietéticos sobre a segurança e eficácia dos antirretrovirais¹⁰.

A interação fármaco-nutriente pode comprometer a absorção, o metabolismo, a distribuição e excreção dos fármacos, assim os efeitos colaterais dos fármacos podem afetar negativamente o consumo de alimentos e a absorção de nutrientes¹⁹. Os efeitos colaterais dos antirretrovirais, como náuseas e perda de apetite, podem reduzir o consumo de alimentos, e a diarreia e os vômitos podem aumentar as perdas de nutrientes²⁰. A combinação de medicamentos, alimentos e/ou suplementos dietéticos (medicamentos tradicionais e fitoterápicos) pode interferir com o metabolismo do fármaco, afetando tanto a segurança como a eficácia. Diversos fármacos têm distintas interações alimentares, de modo que os profissionais farmacêuticos precisam considerar o potencial de interações e requisitos de cada medicamento a fim de evitar resultados adversos, incluindo a não adesão à terapêutica.

■ Complicações metabólicas da HAART

- **Alterações do metabolismo de ácidos graxos:** a lipodistrofia é uma complicação frequente do tratamento antirretroviral, caracterizada pela redistribuição de gordura corporal, com perda subcutânea (lipoatrofia), aumento intra-abdominal (lipo-hipertrofia) e hipertrofia mamária. A lipodistrofia associada à HAART normaliza o gasto energético em repouso, diminuindo risco de perda de peso. Por outro lado ocorre diminuição de lipólise, favorecendo o acúmulo de gordura no tecido adiposo, elevadas concentrações circulantes de colesterol total e triglicerídeos (dislipidemia), além de desencadear resistência à insulina, intolerância à glicose e diabetes *mellitus* tipo II, aumentando assim o risco de desenvolver doenças cardiovasculares. Essas alterações metabólicas parecem ser permanentes, pois a interrupção da HAART não influencia o grau de lipodistrofia²¹.
- **Alterações do metabolismo energético:** ocorre aumento do gasto de energia em repouso em indivíduos com metabolismo anormal e presença de infecções oportunistas ativas, sendo necessário aumentar a ingestão energética com o intuito de prevenir a perda de peso e consequentemente a desnutrição.
- **Alterações metabólicas do cálcio e da vitamina D:** necrose óssea, osteopenia e osteoporose. Ingestão adequada e armazenamento de cálcio e vitamina D no organismo podem ser benéficos no gerenciamento das condições ósseas.

- **Deficiências de micronutrientes:** deficiências de tiamina, riboflavina e carnitina são comuns em áreas com recursos limitados (capacidade orgânica de armazenamento limitada).
- **Acidose láctica:** efeito colateral raro, porém grave. Pode ocorrer isolada ou associada a diabetes *mellitus* insulino dependente e desnutrição energética. A interrupção do medicamento pode ser necessária.

Segurança alimentar

Portadores do vírus HIV/AIDS são mais vulneráveis à infecção devido ao comprometimento do sistema imunológico, sendo assim a manipulação adequada de alimentos e água é de extrema importância. A seguir são apresentadas orientações para o manuseio de água, produtos de origem animal, frutas e vegetais e armazenamento geral dos alimentos.

■ Água

- Ferver a água por pelo menos 5 a 10 minutos.
- Mantenha a água armazenada em um recipiente com uma tampa.
- Sempre lave as mãos com sabão antes e depois de tocar os alimentos.

■ Produtos de origem animal

- Cozinhe todos os produtos de origem animal (carne, frango, porco, peixe e ovos) em altas temperaturas até completa cocção.
- Não coma ovos moídos ou carnes cruas ou pré-assadas.
- Lavar completamente os utensílios e as superfícies onde você colocou alimentos não cozidos, particularmente carnes, antes de manipular outros alimentos.
- Cubra a carne, as aves ou o peixe com uma cobertura transparente ou um pano e mantenha-os separados de outros alimentos para evitar a contaminação.

■ Frutas e vegetais

- Use água limpa para lavar completamente todas as frutas e os vegetais que devem ser utilizados *in natura* para evitar a contaminação.
- Se não for possível lavar frutas e vegetais adequadamente, remova a pele para evitar a contaminação.
- Remova as partes machucadas de frutas e vegetais para evitar a proliferação de bactérias e fungos.

■ Armazenamento e manipulação geral de alimentos

- Certifique-se de que as áreas de manipulação de alimentos estejam livres de insetos.
- Mantenha os alimentos em recipientes fechados.
- Separe os alimentos quentes dos frios.

- Verificar a validade dos produtos industrializados.
- Alimentos perecíveis e manipulados só deverão ser utilizados em 24 horas, devidamente higienizados e armazenados em geladeiras.

Considerações finais

O farmacêutico apresenta papel fundamental no cuidado de pacientes com HIV/AIDS, pois além de incluir, selecionar, revisar e monitorar a resposta à terapia antirretroviral, pode intervir de forma rápida e eficiente sobre as alterações metabólicas e nutricionais advindas das infecções oportunistas ou como efeitos adversos à farmacoterapia. O profissional farmacêutico pode atuar concomitantemente ao nutricionista, encaminhando os pacientes para acompanhamento e terapêutica específica.

■ Referências

1. Joint United Nations Programme on HIV/ AIDS, World Health Organization, World Food Programme. HIV, food security and nutrition policy brief (expanded version). HIV Policy Web site. Disponível em: <<http://www.hivpolicy.org/Library/HPP001507.pdf>>. Acessado em: 23 Jul. 2009.
2. American Dietetic Association. Journal of the American Dietetic Association. July 2010;110(7).
3. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:64-73.
4. Marazzi MC, Liotta G, Germano P, Guidotti G, Altan AD, Ceffa S, et al. Excessive early mortality in the first year of treatment in HIV type 1-infected patients initiating antiretroviral therapy in resource-limited settings. AIDS Res Hum Retroviruses. 2008;24:555-560.
5. Faintuch J, Soeters PB, Osmo HG. Nutritional and metabolic abnormalities in preAIDS HIV infection. Nutrition. 2006;22:683-690.
6. Berneis K, Battegay M, Bassetti S, et al. Nutritional supplements combined with dietary counselling diminish whole body protein catabolism in HIV-infected patients. Eur J Clin Invest. 2000;30(1):87-94.
7. Wanke CA, Silva M, Knox TA, Forrester J, Speigelman D, Gorbach SL. Weight loss and wasting remain common complications in individuals infected with human immunodeficiency virus in the era of highly active antirretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2000;31(3):803-5.
8. Schwenk A, Kremer G, Cornely O, Diehl V, Fatkenheuer G, Salzberger B. Body weight changes with protease inhibitor treatment in undernourished HIV-infected patients. Nutrition. 1999;15(6):453-7.
9. Loevinsohn M, Gillespie SR. HIV/AIDS, Food Security and rural livelihoods: Understanding and responding. Food Consumption and Nutrition Division Discussion Paper 157. Washington, D.C.: International Food Policy Research Institute. 2003.
10. WHO. Nutritional Considerations in the Use of ART in Resource-limited Settings. Consultation on Nutrition and HIV/AIDS in Africa: Evidence, lessons and recommendations for action Durban, South Africa 10–13 April 2005. J. Raiten, Grinspoon DS, Arpadi S. Department of Nutrition for Health and Development, World Health Organization; 2005.
11. Saadeh RJ, Henderson P, Vallenat C. Infant feeding and HIV transmission. Consultation on Nutrition and HIV/AIDS in Africa: Evidence, lessons and recommendations for action Durban, South Africa: 10–13 April 2005. World Health Organization, Geneva; WHO. Nutrient Requirements for People Living with HIV/AIDS: Report of a Technical Consultation. Geneva, World Health Organization; 13-15 May 2003.
12. Kuhn L, Kasonde P, Sinkala M, Kankasa C, Semrau K, Scott N, et al. Does Severity of HIV Disease in HIV-Infected Mothers Affect Mortality and Morbidity among their Uninfected Infants? Clinical Infectious Disease. 2005;41:1654-1661.
13. Currier J. Metabolic Complications of Antiretroviral Therapy and Infection. HIV/AIDS: Annual Update 2001. iMedOptions, Medscape. 2001.
14. Baum MK, Shor-Posner G. Micronutrient status in relationship to mortality in HIV-1 disease. Nutrition Reviews. 1998;56(1 Part 2):S135-S139.

15. Wiysonge CS, Shey MS, Sterne JAC, Brocklehurst P. Vitamin A supplementation for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection (Review). The Cochrane Library. 2005;4.
16. Fawzi W, Msamanga G, Spiegelman D, Wei R, Kapiga E, Villamor D, et al. A randomized trial of multi-vitamin supplements and HIV disease progression and mortality. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(1):23-32.
17. Marston B, De Cock KM. Multivitamins, nutrition, and antiretroviral therapy for HIV disease in Africa. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(1):78-80.
18. Grinspoon S, Mulligan K. Weight loss and wasting in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2003;36(Suppl. 2):S69-78.
19. Raiten DJ, Grinspoon S, Arpadi S. Nutritional considerations in the use of ART in resource limited settings. World Health Organization (Department of Nutrition for Health and Development). Durban, South Africa 10-13 April 2005.
20. Pronsky Z, Meyer SA, Fields-Gardner C. HIV Medications Food Interactions. 2nd ed. Birchrunville: PA; 2001.
21. Van DV, Allick G, Weverling GJ, et al. Markedly diminished lipolysis and partial restoration of glucose metabolism, without changes in fat distribution after extended discontinuation of protease inhibitors in severe lipodystrophic human immunodeficient virus-1-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3554-60.



Índice Remissivo

A

- Abatacepte, descrição dos, 59-61
- Absorção de nutrientes, diminuição da, 269
- Ácido
 - acetilsalicílico, 9
 - características, 16-18
 - graxo(s)
 - alterações do metabolismo de, 301
 - ômega-3, 79
 - p-aminobenzoico, 237
 - úrico, 37
- Acidose láctica, 302
- Acompanhamento farmacoterapêutico, 188
 - dados importantes para, 87-88
- ADA (*American Dietetic Association*), 267
- Adalimumabe, descrição, 59-61
- Adesão ao tratamento, 147
 - das hepatites, instrumento de avaliação, 214
- Aedes aegypti*, 247
- Agente(s)
 - antineoplásicos, 99
 - características, 102
 - mecanismos de ação, 100
 - antivirais de ação direta, tratamento com, 202
 - hormonais
 - características, 102
 - mecanismo de ação em neoplasias, 142
- Água, segurança alimentar, 302
- AINE, ver Anti-inflamatórios não esteroides
- Albumina, 278
- Alcaloide de plantas, mecanismo de ação, 100
- Alfapecuinterferonas, características, 204
- Alimento(s)
 - armazenamento, segurança | alimentar, 302
 - indicados e evitados no tratamento da diarreia aguda, 272
 - manipulação, segurança alimentar, 302
- Alopurinol, descrição, 62-64
- Alquilantes, mecanismos de ação, 100
- Aminoglicosídeos, cuidado farmacêutico, farmacologia e orientações de uso, 235
- Amoxicilina
 - cuidado farmacêutico, farmacologia e orientações de uso, 225
 - indicadores farmacocinéticos e de segurança, 223
- Ampicilina
 - cuidado farmacêutico, farmacologia e orientações de uso, 226
 - indicadores farmacocinéticos e de segurança, 223
- Análogos nucleotídeos/nucleosídeos, tratamento com, 198
- Analgésicos
 - não opioides, 8
 - opíoides, 9
 - características dos, 18-19
- Análogo LHRH, mecanismo de ação em neoplasias, 142
- Anemia, sintomas de, 168
- Anfenicóis, cuidado farmacêutico, farmacologia e orientações de uso, 236
- Anorexia, 269
- Antiandrogênios, mecanismo de ação em neoplasias, 142
- Antibiótico(s)
 - citotóxicos, mecanismo de ação, 100
 - cuidado farmacêutico aos pacientes em uso de, 221
 - e contraceptivos orais, 225 225
 - em uso clínico, principais, 224
 - indicadores farmacocinéticos e de segurança de, 223
 - microbiota, obesidade, relação, 241
- Antibioticoterapia
 - avaliação da eficácia da, 224
 - moderna, história da, 221
- Anticoagulantes orais em pacientes adultos, manejo da administração de, 257
- Anticorpos monoclonais, 131
 - características dos, 133

- utilizados no tratamento de diferentes tipos de, 132
 - Antiestrogênios, mecanismo de ação em neoplasias, 142
 - Anti-inflamatório (s)
 - esteroides, 40
 - descrição, 53-56
 - não esteroides, 34, 39
 - mecanismo de ação, 41
 - Antimetabólitos, mecanismos de ação, 100
 - Antipirético, 10
 - no controle da febre, 4
 - Antiplaquetários, em pacientes adultos, manejo da administração de, 257
 - Antirretrovirais
 - dispensação de, 177
 - exposição aos, 179
 - reações adversas dos, 180-185
 - Artrite
 - reumatoide
 - fisiopatologia da, 35
 - tratamento, princípios gerais do, 35
 - séptica, 85, 3
 - Avaliação subjetiva global em pacientes com doenças inflamatórias intestinais, 278
 - Axônio amielínico, 1
 - Azitromicina
 - cuidado farmacêutico, farmacologia e orientações de uso, 232
 - indicadores farmacocinéticos e de segurança, 223
- B**
- Betalactamase de espectro estendido, 228
 - Betametasona, descrição, 53-56
 - Bevacizumabe, características , 133, 134
 - Bismuto coloidal, descrição, 164
- C**
- Cabazitaxel, características, 102, 103
 - Cálcio
 - alterações metabólicas do, 301
 - recomendações
 - da suplementação oral, 288
 - diárias, 288
 - sinais e sintomas de deficiência, 288
 - Calorias, recomendações, 285
 - Câncer
 - antígenos utilizados no tratamento de diferentes tipos de, 132
 - arsenal terapêutico para o enfrentamento do, 99
 - cervical, 95
 - colorretal, 95
 - cuidado farmacêutico dos pacientes sob tratameto do, 93
 - de colo de útero, 95
 - de cólon e reto, 94
 - de mama, 93, 94
 - de pele, 85
 - de próstata, 94
 - de pulmão, 85, 95
 - estimativas do número de casos novos, 94
 - na infância e adolescência, 95
 - pediátrico, 96
 - tratamento, 97
 - Candidíase, fármacos para tratamento, 179
 - Carbapenêmicos, cuidado farmacêutico, farmacologia e orientações de uso, 229
 - Carboplatina, características, 104
 - Carmustina, características, 104
 - Casos confirmados de dengue e zika, medidas de acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes com, 254
 - Cefaclor
 - cuidado farmacêutico, farmacologia e orientações de uso, 227
 - indicadores farmacocinéticos e de segurança, 223
 - Cefalexina
 - cuidado farmacêutico, farmacologia e orientações de uso, 227
 - indicadores farmacocinéticos e de segurança, 223
 - Cefalosporinas, cuidado farmacêutico, farmacologia e orientações de uso, 227
 - Ceftriaxona
 - cuidado farmacêutico, farmacologia e orientações de uso, 228
 - indicadores farmacocinéticos e de segurança, 223
 - Cetuximabe, características , 135
 - Ciclo de desnutrição e infecção em portadores de HIV/Aids, 294
 - Ciclofosfamida, 86
 - características, 107
 - Cigarro, 95
 - Ciprofloxacino
 - cuidado farmacêutico, farmacologia e orientações de uso, 239

indicadores farmacocinéticos e de segurança, 223
 Cisplatina, características, 109
 Citarabina, características, 111
 Citronela, 251
 Clindamicina
 cuidado farmacêutico, farmacologia e orientações de uso, 234
 indicadores farmacocinéticos e de segurança, 223
 Clones malignos de células B, 85
 Cloranfenicol
 cuidado farmacêutico, farmacologia e orientações de uso, 236
 indicadores farmacocinéticos e de segurança, 223
 Cloroquina, 77
Clostridium difficile, 268
 Colchicina, 45
 descrição, 62-64
 Colite ulcerativa, 276
 Composto de platina, mecanismo de ação, 100
 Concentração Mínima Inibitória, 222
 Conciliação de medicamentos, 188
 Contraceptivos orais e antibióticos, 225
 Corticosteroides
 mecanismo de ação, 41
 na artrite reumatoide, 40
 COX-1, 8
 Cristais, formação de, 39
 Cuidado(s)
 farmacêutico aos(dos) paciente(s)
 adulto com câncer, 143
 com dengue e zika, 245
 com esofagite de refluxo, 151
 com hepatites, 195
 com HIV/Aids, 175
 com úlceras, 151
 em uso de analgésicos, antipiréticos e medicamentos para tratamento da enxaqueca, 1
 em uso de antibióticos, 221
 em uso de anti-inflamatórios e medicamentos utilizados no tratamento da artrite reumatoide, osteoartrite e gota, 33
 em uso de imunossupressores, 69
 pediátrico ou adolescente com câncer, 144
 sob tratamento do câncer, 93

farmacêutico em farmácia clínica
 pediátrica oncológica, aspectos relacionados ao, 146
Culex quinquefasciatus, 247

D

Daclatasvir, 202
 características, 209
 Daunorrubicina, características, 113
 Dengue
 com sinais de alarme, 246
 cuidado farmacêutico aos pacientes com, 245
 fluxograma para diagnóstico, 247
 manifestações hemorrágicas na, 254
 medidas preventivas, 249
 pacientes infectados pelo vírus da, cuidado farmacêutico aos, 252
 princípios gerais do tratamento, 249
 Descanso intestinal, 283
 Desconforto epigástrico, 168
 Desidratação, 271
 Desnutrição
 em indivíduos com HIV/AIDS, etiologia, 294-295
 energética proteica associada a micronutrientes na diarreia, fatores de risco para, 271
 Dexametasona, descrição, 53-56
 Diarreia(s)
 aguda
 alimentos indicados e evitados no tratamento da, 272-273
 princípios gerais da terapia adjuvante nutricional na, 268
 terapia nutricional adjuvante na, 271
 classificação dos tipos de, 269
 crônica
 principais agravos vinculados à, 274
 princípios gerais da terapia adjuvante nutricional na, 268
 terapia nutricional adjuvante na, 273
 de acordo com
 a etiologia, 269
 a frequência, 269
 a mecanismo, 270
 desnutrição energética proteica associada a micronutrientes na, fatores de risco para, 271
 episódios de, 168
 exsudativas, 270
 infecciosa, 269

- limitada, 270
 - mucosa, 270
 - não infecciosa, 269
 - osmóticas, 269
 - secretórias, 270
 - Dipirona, 249
 - exposição ao medicamento, 255
 - sódica, características, 16-18
 - Dislipidemia, 301
 - Dispensação de medicamentos, 188
 - DMARD, ver Medicamentos modificadores de doenças reumáticas
 - Docetaxel, características, 114
 - Doença(s)
 - celíaca, 274
 - de Crohn, 276
 - acompanhamento farmacoterapêutico em pacientes com, 79
 - avaliação da efetividade do tratamento da, 81
 - fisiopatologia da, 78
 - gravidade, classificação, 80
 - recomendações do suporte nutricional na, 283-285
 - tratamento, princípios gerais do, 79
 - do refluxo gastroesofágico
 - classificação da gravidade da, 166
 - cuidado farmacêutico aos pacientes com, 166
 - fisiopatologia da, 155
 - princípios gerais do tratamento, 157
 - refratária ao tratamento, condutas diante da, 167
 - inflamatória(s)
 - autoimunes
 - medicamentos utilizados no tratamento das, 73
 - medidas gerais no tratamento de, 71
 - crônica autoimunes
 - terapias tradicionais para, 70
 - tratamento, princípios gerais do, 70
 - intestinais, 274
 - avaliação subjetiva global em pacientes com, 278
 - complicações, 276
 - fatores que interferem no estado nutricional de indivíduos com, 277
 - objetivos e cuidados no perioperatório de, 279
 - princípios gerais da terapia
 - adjuvante nutricional nas, 276
 - processo do cuidado nutricional nas, 277, 278
 - recomendações de energia nas, 287
 - recomendações de macronutrientes nas, 287
 - recomendações de macronutrientes e micronutrientes, 285
 - recomendações gerais nutricionais em fase de remissão da, 280
 - suporte nutricional oral enteral e parenteral nas, 279
 - refluxo gastroesofágico, princípios gerais da terapia adjuvante nutricional na, 267
 - Dolutegravir, 186
 - Domagk, Gerhard, 237
 - Dor
 - abdominal, 168
 - aguda, 1, 2
 - crônica, 1, 2
 - de cabeça recorrente, 5
 - fisiopatologia da, 1
 - forte, 2
 - lenta, 1
 - leve, 2
 - moderada, 2
 - rápida, 1
 - tratamento da, princípios gerais, 2
 - Doxiciclina
 - cuidado farmacêutico, farmacologia e orientações de uso, 233
 - indicadores farmacocinéticos e de segurança, 223
 - Doxorrubicina
 - características, 114
 - lipossomal, características, 118
 - DRI (*Dietary Reference Intakes*), 267
- ## E
- Edema, 295
 - Educação em saúde, 188
 - Energia, requerimento baseado no índice de massa corporal, 286
 - Entecavir, 199
 - características, 207
 - Enxaqueca
 - acompanhamento farmacoterapêutico, 10
 - analgésicos não opioides utilizados no manejo da, 16
 - com aura, 5

- crise aguda, terapêutica indicada, 6
 - crise recorrente, terapêutica indicada, 6
 - fisiopatologia da, 4
 - orientações fornecidas ao paciente com, 13
 - prevenção, 6
 - propranolol na, 8
 - profilaxia da, 7
 - sem aura, 5
 - tratamento
 - agudo, 6
 - princípios gerais, 5
 - Epirrubicina, características, 120
 - Epstein-Barr, 226
 - Eribulina, características, 121
 - Eritromicina
 - cuidado farmacêutico, farmacologia e orientações de uso, 231
 - indicadores farmacocinéticos e de segurança, 223
 - ESBL(*extended spectrum beta-lactamases*), 228
 - Escala analgésica, 2
 - Esclerose múltipla, 69
 - Esofagite, 155
 - princípios gerais da terapia adjuvante nutricional na, 267
 - recomendações alimentares e gerais, 268
 - Esomeprazol, descrição, 162
 - Estrogênio, mecanismo de ação em neoplasias, 142
 - Etanercepte, descrição dos, 59-61
 - Etoposído, características, 122
 - Eucalipto limão, 251
- F**
- Falência ovariana precoce, 86
 - Famotidina, descrição, 162
 - Farmácia clínica pediátrica oncológica, exemplos dos aspectos relacionados ao cuidado farmacêutico em, 146
 - Fármaco(s)
 - antimaláricos, 76
 - que atuam no DNA bacteriano
 - cuidado farmacêutico, farmacologia e orientações de uso, 238
 - que atuam no DNA bacteriano, 224
 - utilizados na profilaxia e no tratamento da enxaqueca, 20-28
 - Farmacoterapia
 - lista de problemas relacionados à, 14-15
 - revisão da, 188
 - segurança da, 85
 - Febre
 - antipiréticos no controle da, 4
 - em crianças menores de 5 anos
 - terapia medicamentosa na diminuição da, 4
 - fisiopatologia da, 3
 - infecções nos casos de, 3
 - malignidades nos casos de, 3
 - pelo vírus zika, 248
 - sinais de alerta de gravidade, 4
 - tratamento da, princípios gerais, 3
 - Ferro
 - recomendações
 - da suplementação oral, 288
 - diárias, 288
 - sinais e sintomas de deficiência, 288
 - Fibra
 - A delta, 1
 - C, 1
 - insolúveis, 274
 - caracterização das, 275
 - solúveis, 274
 - caracterização das, 275
 - Ficha de acompanhamento farmacoterapêutico, 189
 - Fleming, Alexander, 221
 - Fluidoterapia intravenosa, 254
 - Fluorouracila, características, 122
 - Folato
 - recomendações
 - da suplementação oral, 288
 - diárias, 288
 - sinais e sintomas de deficiência, 288
 - Fórmula da solução de reidratação oral, 271
 - Formulário
 - identificação do paciente, 43
 - informações do paciente e dos problemas de saúde, 11-12, 252
 - lista de problemas relacionados à farmacoterapia, 14, 16
 - medicamentos utilizados, 12
 - medidas de efetividade no uso de medicamentos, 14
 - Fosfolipase A, 34
 - Fototoxicidade, 238
 - Frutas, segurança alimentar, 302
 - Fulvestranto, características, 122
 - Fumarato de tenofovir, 198

G

- Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), versão em português, 169-170
- Gencitabina, características, 123
- Gengivite ulcerativa, 238
- Gentamicina
 - cuidado farmacêutico, farmacologia e orientações de uso, 235
 - indicadores farmacocinéticos e de segurança, 223
- Glicopeptídeos, cuidado farmacêutico, farmacologia e orientações de uso, 230
- Glucosamina, 36
- Golimumabe, descrição dos, 59-61
- Gordura, recomendações, 286
- Gota
 - acompanhamento farmacoterapêutico na, 42
 - cuidado farmacêutico, 44
 - fisiopatologia da, 37
 - intervenções farmacêuticas, 48
 - medicamentos para
 - medidas clínicas e laboratoriais de efetividade no uso de, 45
 - questões relacionadas ao uso de, 45
 - tratamento, princípios gerais do, 38
- Grupos alimentares, recomendações, 281- 282

H

- H. influenzae*, 228
- H. pylori*, 225, 266
- HAART (terapia antirretroviral altamente ativa), 301
 - complicações metabólicas da, 301
- HBV
 - ciclo de replicação do, 195
 - transmissão do, 195
- HCV, tratamento conforme o genótipo do, 203
- Helicobacter pylori*, infecção por, 151, 153
- Hepatite(s)

B

- aguda, tratamento, 197
- crônica, tratamento, 197
- medicamentos utilizados no
 - tratamento da, 204, 207
- princípios gerais do tratamento da, 196
- viral, fármaco para tratamento, 179

C

- aguda, tratamento da, 200

- crônica, tratamento da, 201
- fisiopatologia da, 199
- medicamentos utilizados no
 - tratamento da, 209-212
- princípios gerais do tratamento da, 200
- tratamento conforme genótipo do
 - vírus da, 213
- viral(is)
 - fármaco para tratamento, 179
 - intervenções utilizadas na atenção
 - continuada das, 214

- Hérnia de hiato
 - princípios gerais da terapia adjuvante
 - nutricional na, 267
 - recomendações alimentares e gerais, 268
- Hidratação, 254
- Hidroxicloroquina, 77
- Hipercatabolismo, 269
- Hiperuricemia, 37
- Hipotálamo, 3
- HIV/Aids
 - ciclo da desnutrição e infecção em portadores de, 294
 - cuidado farmacêutico aos pacientes com, 175
 - estratégias para aumentar o consumo alimentar em indivíduos portadores de, 297
 - etiologia da desnutrição em indivíduos com, 294
 - micronutrientes, funções, fontes e deficiências em indivíduos portadores de, 298-300
 - no Brasil, fisiopatologia e contexto de, 175
 - recomendações de energia e macronutrientes em portadores de, 296
 - serviços farmacêuticos destinados à comunidade com foco em, 188
 - terapia nutricional para pacientes com, 293
- Hormonoterapia, 142

I

- IBP (inibidor da bomba de prótons), 154
 - uso em longo prazo, segurança no, 158
- Ibuprofeno, 9
 - descrição, 49
- Icaridina, 251
- Ifosfamida, característica, 124

Imipeném
 cuidado farmacêutico, farmacologia e orientações de uso, 229
 indicadores farmacocinéticos e de segurança, 223
 Imunodepressão, 293
 Imunoestimulantes, 143
 Imunossupressor, cuidado farmacêutico aos pacientes em uso de, 69
 Imunoterapia específica, 131
 Indicadores farmacocinéticos e de segurança de antibióticos, 223
 Infância, prevalência de doenças neoplásicas na, 96
 Infecção (ões)
 pelo vírus da dengue, 245
 por *Helicobacter pylori*, 153
 por HIV
 curso da, 176
 tratamento, 177
 por microrganismos sensíveis à sulfa, 237
 por papilomavírus humano, 95
 Inflamação
 neurogênica, 4
 transmural aguda, 78
 Infliximabe, 86
 Inibidor (es)
 da síntese da parede celular, 224
 cuidado farmacêutico, farmacologia e orientações de uso, 224
 da síntese do folato bacteriano, 224
 cuidado farmacêutico, farmacologia e orientações de uso, 237
 da síntese proteica bacteriana, 224
 cuidado farmacêutico, farmacologia e orientações de uso, 231
 de aromatase, mecanismo de ação em neoplasias, 142
 de proteassoma, 131
 Instrumento de avaliação à adesão ao tratamento das hepatites, 214-217
 Insuficiência metabólica por deficiência de micronutrientes, 269
 Interferonas, tratamento com, 197
 Intervenção
 farmacêutica, 192
 lista de, 16
 registro, 192
 utilizadas na atenção continuada das hepatites virais, 214
 Intolerância à lactose, 274
 IR 3535, 251
 Irinotecano, característica, 125

L

Lansoprazol, descrição, 159
 Leishmaniose visceral, fármaco para tratamento, 179
 Leucemia(s)
 agudas, 97
 mieloide aguda, 97
 fatores prognósticos, 97
 Leuprolida, característica, 125
 Leuprorrelina, característica, 125
 Lincosaminas, cuidado farmacêutico, farmacologia e orientações de uso, 234
 Linfoma não Hodgkin, 85
 Lipoatrofia, 301
 LT-CD4+, contagem, 178
 Lúpus eritematoso sistêmico
 acompanhamento farmacoterapêutico em pacientes com, 79
 avaliação da efetividade do tratamento da, 81
 fisiopatologia do, 75
 tratamento, princípios gerais do, 75

M

Macrolídeos, cuidado farmacêutico, farmacologia e orientações de uso, 231
 Macronutrientes, 296
 Magnésio
 recomendações
 da suplementação oral, 288
 diárias, 288
 sinais e sintomas de deficiência, 288
 Manifestações hemorrágicas na dengue, 254
 Massa muscular, aferição da, 295
 Mediadores inflamatórios, produção excessiva de, 34
 Medicamento (s)
 anti-inflamatório não esteroides, 49
 antimaláricos utilizados no tratamento do LES, 77
 antiulcerosos, descrição dos, 159
 dispensação de, 188
 medidas de efetividade no uso dos, 14
 modificador da doença reumática, 35, 41
 biológicos
 descrição dos, 59-61
 mecanismo de ação dos, 42
 convencionais
 descrição dos, 57-58
 mecanismos de ação dos, 41
 que podem provocar úlceras pépticas, 152

utilizados no tratamento da hepatite B, 204, 207
 utilizados no tratamento da hepatite C, 209
 utilizados no tratamento das doenças autoimunes, 73-74
 utilizados no tratamento de gota, descrição dos, 62-64
 Medidas de acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes com casos confirmados de dengue e zika, 254
 Meloxicam, descrição, 49-52
 Membrana sinovial, 35
 Metabolismo energético, alterações do, 301
 Metilprednisolona, descrição, 53-56
 Metoclopramida, características, 20-22
 Metotrexato, 86
 característica, 126, 127
 monoterapia com, 42
 Metronidazol
 cuidado farmacêutico, farmacologia e orientações de uso, 238
 indicadores farmacocinéticos e de segurança, 223
 Microbiota
 intestinal, alterações da, 240
 reposição com probióticos, 241
 Micronutriente
 deficiências de, 302
 papel em portadores de HIV, 298
 recomendações, 288
 Mielotoxicidade, 238
 Minerais, recomendações, 287
 Monócitos, 37
 Mononucleose, 226
Moraxella catarrhalis, 228
 Morfina, características, 18-19

N

Naproxeno, descrição, 49-52
 Náuseas, 168
 Nefrotoxicidade, 235
 Neutrófilos, 34
 Nizatidina, descrição, 164
 Nutrição parenteral, complicações, 283
 Nutriente, perda entérica de, 269

O

Off label, uso de, 144
 Omeprazol, descrição, 159
 Opioides, efeito analgésico dos, 9
 Osteoartrite

fisiopatologia da, 36
 tratamento, princípios gerais do, 36
 Osteoporose, 287
 Oteopenia, 287
 Oxaliplatina, característica, 127

P

Paciente(s)
 com gota, identificação, 43
 com hepatites, cuidado farmacêutico aos, 195
 em uso de imunossupressores, cuidado farmacêutico aos, 69
 Paclitaxel, característica, 128
 Pancitopenia, 255
 Panitumumabe, características, 136
Pannus, 36
 Pantoprazol, descrição, 159
 Paracetamol
 características, 16-18
 uso do, 255
 Parede celular de bactérias, 224
 Pemetrexede, característica, 128
 Penicilinas, cuidado farmacêutico, farmacologia e orientações de uso, 224
 Pertuzumabe, características, 138
 Peso, perda de, 168
 Pessoas que vivem com HIV
 atividades que devem ser realizadas no cuidado farmacêutico, durante a hospitalização, 190
 ficha de acompanhamento farmacoterapêutico de, 191
 Pirose, 156
 Pneumocistose, fármacos para tratamento, 179
 Pó
 de arroz, 271
 de soja, 271
 Podagra, 37
 Prebióticos, 275
 recomendações, 286
 Probenecida, descrição dos, 62-64
 Probiótico, 79
 recomendações, 286
 Processo inflamatório
 fisiopatologia do, 33
 tratamento, princípios gerais do, 34
 Produtos de origem animal, segurança alimentar, 302
 Progestogênios, mecanismo de ação em

neoplasias, 142
 Propranolol
 características, 20-22
 na prevenção da enxaqueca, 8
 Prostanóide, impedimento de formação de, 9
 Proteína, recomendações, 286
 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), 200
 PVHA
 atendimento farmacêutico da, 188
 fármacos para tratamento de coinfeções e infecções oportunistas em, 179
 hospitalizados, cuidado farmacêutico às, 189
 na comunidade, cuidado farmacêutico às, 186

Q

Quimiotaxinas, 34
 Quinolonas, cuidado farmacêutico, farmacologia e orientações de uso, 239

R

Rastreamento em saúde, 188
 Reação(ões)
 adversas
 aos medicamentos, 179
 dos antirretrovirais, 180
 alérgicas, 226
 Refluxo
 biliar, 267
 gastroesofágico, 267
 recomendações alimentares e gerais, 268
 Registro de intervenção farmacêutica, 192
 Repelentes de insetos
 recomendações gerais quanto ao uso, 250
 substâncias ativas sintéticas e naturais usadas como, 25
 Resistência bacteriana, 241
 Resposta inflamatória, 33
 Ribavirina
 características, 212
 tratamento com, 202
 Risco nutricional, avaliação do, 276
 Rituximabe, descrição dos, 59-61

S

S. boulardii, 226
 Segurança alimentar, 302
 água, 302
 armazenamento de alimentos, 302
 frutas e vegetais, 302
 manipulação geral dos alimentos, 302
 produtos de origem animal, 302
 Simeprevir, 202
 Síndrome
 consumptiva, 295
 da imunodeficiência adquirida, 175
 de Guillain-Barré, 248
 de Zollinger-Ellison, 152
 do intestino irritável, 274
 Sinoviócitos, 37
 Sinovite, 35
 Sofosbuvir, 202
 características, 209
Streptomyces griseus, 235
 Substância(s)
 P, 1
 sintéticas e naturais usadas como repelentes de insetos, 251
 Sucralfato, 154
 descrição, 164
 Sulbactam, 226
 Sulfametoxazol, indicadores farmacocinéticos e de segurança, 223
 Sulfametoxazol + Trimetoprima, cuidado farmacêutico, farmacologia e orientações de uso, 237
 Sulfato de condroitina, 36
 Sumatriptana, características, 23-26
 Suporte nutricional x antirretrovirais, 301

T

Tabagismo, 95, 3
 Teniposídeo, características, 129
 Tenofovir, 198
 características, 207
 Terapêutica antimicrobiana, 222
 Terapia
 adjuvante nutricional, 265
 na úlcera gastroduodenal, 265
 antirretroviral, problemas relacionados a, 177, 179
 com DMARD, 41
 de supressão ácida, 154
 endócrina, 142
 molecular, 131
 nutricional
 para pacientes com HIV/Aids, 293

adjuvante na diarreia, 271, 273
 recomendada no tratamento suporte de
 dengue e zika, eventos adversos, 256
 Terapia-alvo, 131
 Tetraciclinas, cuidado farmacêutico,
 farmacologia e orientações de uso, 233
 Tiotepa, características, 129
 Tireoidite de Hashimoto, 69
 Tocilizumabe
 descrição, 59-61
 pegol, descrição dos, 59-61
 Tofo, 37
 Topiramato, características, 23-26
 Toxoplasmose, fármacos para
 tratamento, 179
 Trastuzumabe, características, 139
 Tratamento antirretroviral, 301
 Triancinolona, descrição, 53-56
 Trimetoprima, indicadores farmacocinéticos
 e de segurança, 223
 Tuberculose, fármaco para tratamento, 179
 Tumor(es)
 do sistema nervoso central, 97
 mais prevalentes em adultos,
 fisiopatologia e dados
 epidemiológicos dos, 93

U

Úlcera (s)
 de estresse, 152
 duodenal, características dos nutrientes
 de acordo com as recomendações da
 DRI e ADA nas, 267
 gástrica(s), 152
 características dos nutrientes de
 acordo com as recomendações da
 DRI e ADA nas, 267
 gastroduodenal
 princípios gerais da terapia adjuvante
 nutricional na, 265
 quadro clínico associado às, 266
 péptica
 cuidado farmacêutico aos pacientes
 com, 166
 definição, 152
 epidemiologia da, 151
 evolução, 168
 fisiopatologia da, 151
 sintomas do paciente com, 168

V

Valproato de sódio, características, 27-28
 Vancomicina
 cuidado farmacêutico, farmacologia e
 orientações de uso, 230
 indicadores farmacocinéticos e de
 segurança, 223
 Vegetais, segurança alimentar, 302
 Verapamil, características, 23-26
 Vincristina, características, 130
 Vinorelbina, características, 130
 Víriões de HBV, 195
 Vírus da dengue, infecção pelo, 245
 Vitamina
 B12
 recomendações
 da suplementação oral, 288
 diárias, 288
 sinais e sintomas de deficiência, 288
 D
 alterações metabólicas do, 301
 recomendações, 287
 da suplementação oral, 288
 diárias, 288
 sinais e sintomas de deficiência, 288
 Vômitos, 168

Z

Zika
 cuidado farmacêutico aos pacientes com,
 245
 fluxograma para diagnóstico, 247
 medidas preventivas, 249
 pacientes infectados pelo vírus da,
 cuidado farmacêutico aos, 252
 princípios gerais do tratamento, 249
 Zika vírus, 247
 Zinco
 dietético, 289
 recomendações
 da suplementação oral, 288
 diárias, 288
 sinais e sintomas da deficiência, 288