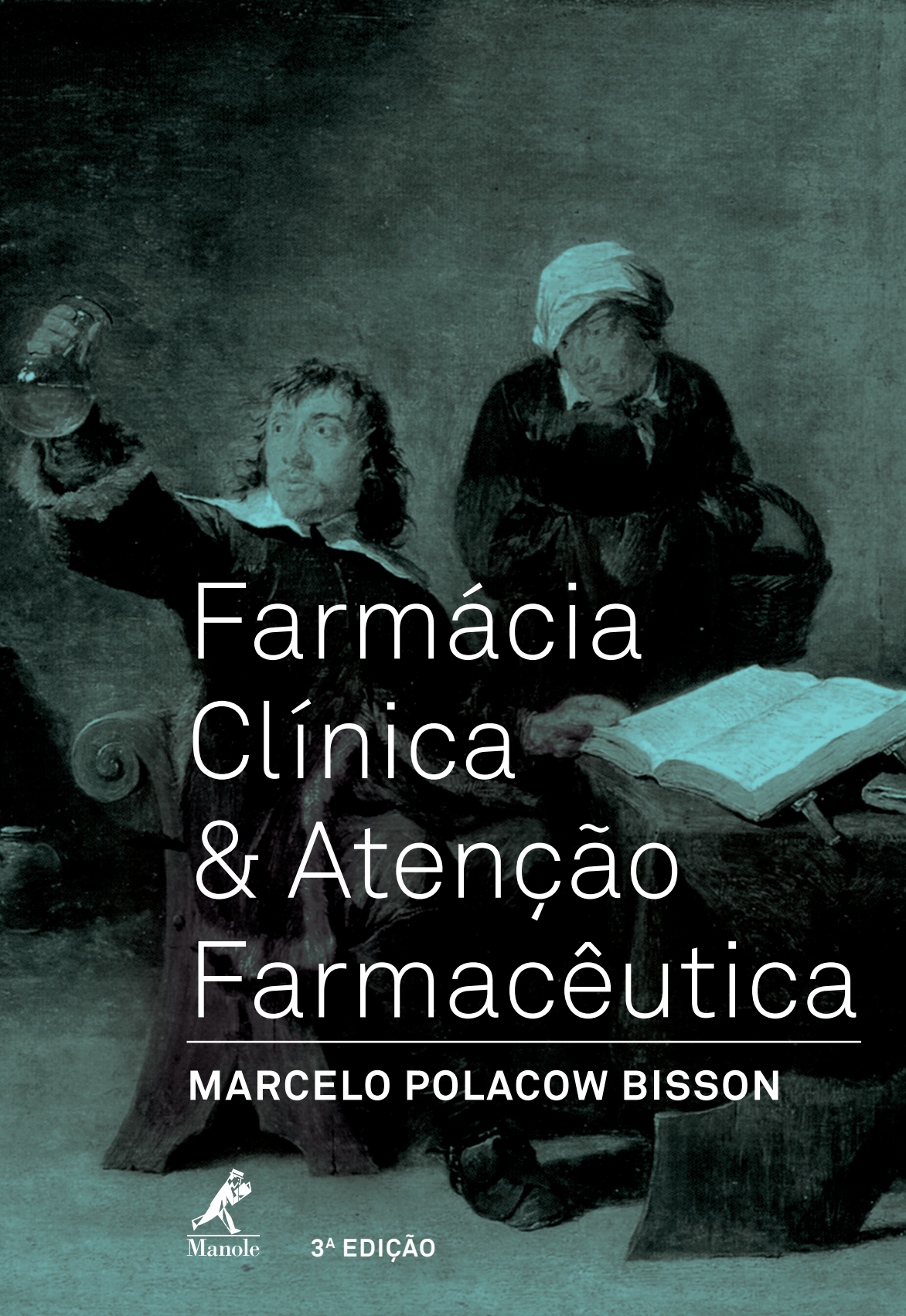


Farmácia Clínica & Atenção Farmacêutica

MARCELO POLACOW BISSON

Manole

3ª EDIÇÃO



MARCELO POLACOW BISSON

Farmacêutico formado pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP), Mestre e Doutor em Farmacologia e Terapêutica pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Especialista em Farmácia Hospitalar e em Farmácia Clínica pela Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar (SBRAFH), Professor Universitário, Coordenador de Pós-Graduação e Farmacêutico da Polícia Militar do Estado de São Paulo.

Farmácia Clínica & Atenção Farmacêutica

3ª edição

Marcelo Polacow Bisson

Doutor e Mestre em Farmacologia e Terapêutica pela UNICAMP
Especialista em Farmácia Hospitalar pela Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar (SBRAFH)
Farmacêutico pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-USP (FCFRP-USP)

Farmácia Clínica & Atenção Farmacêutica

3ª edição

Manole

Copyright © Editora Manole Ltda., 2016, por meio de contrato com o autor.

Editor gestor: Walter Luiz Coutinho
Editoras: Eliane Usui e Juliana Waku
Produção editorial: Eliane Usui

Capa: Departamento de Arte da Editora Manole
Imagem da capa: Visipix
Projeto gráfico: Departamento Editorial da Editora Manole
Diagramação: JLG Editoração Gráfica

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Bisson, Marcelo Polacow
Farmácia clínica & atenção farmacêutica /
Marcelo Polacow Bisson. -- 3. ed. -- Barueri, SP : Manole, 2016.

ISBN 978-85-204-5086-4

1. Farmácia I. Título.

16-03918 CDD-615.1

Índices para catálogo sistemático:

1. Atenção farmacêutica : Ciências médicas 615.1
2. Farmácia clínica : Ciências médicas 615.1

Todos os direitos reservados.
Nenhuma parte deste livro poderá ser reproduzida, por qualquer processo, sem a permissão expressa dos editores.
É proibida a reprodução por xerox.

2ª edição – 2007
3ª edição – 2016

Direitos adquiridos pela:
Editora Manole Ltda.
Avenida Ceci, 672 – Tamboré
06460-120 – Barueri – SP – Brasil
Tel.: (11) 4196-6000 – Fax: (11) 4196-6021
www.manole.com.br
info@manole.com.br

Impresso no Brasil
Printed in Brazil

Dedico esta terceira edição a Deus, meus pais e irmãos, minha esposa Adryella e também a minhas filhas Bianca, Beatriz e Alicia, pela força e inspiração em todos os momentos de minha vida.

A Farmácia é uma área do conhecimento em constante evolução. Os protocolos de segurança devem ser seguidos, porém novas pesquisas e testes clínicos podem merecer análises e revisões. Alterações em tratamentos medicamentosos ou decorrentes de procedimentos tornam-se necessárias e adequadas. Os leitores são aconselhados a conferir as informações sobre produtos fornecidas pelo fabricante de cada medicamento a ser administrado, verificando a dose recomendada, o modo e a duração da administração, bem como as contraindicações e os efeitos adversos. É responsabilidade do profissional, com base na sua experiência e no conhecimento do paciente, determinar as dosagens e o melhor tratamento aplicável a cada situação. O autor e os editores eximem-se da responsabilidade por quaisquer erros ou omissões ou por quaisquer consequências decorrentes da aplicação das informações presentes nesta obra.

SUMÁRIO

Agradecimentos ix
Introdução xi

PARTE 1 Princípios de Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica

1 Conceituação da Farmácia Clínica e da Atenção Farmacêutica . . . 3
2 Atenção Farmacêutica – O Paciente como Foco 17
3 Planejamento da Atenção Farmacêutica 20
4 Princípios de Prevenção de Doenças 25
5 Semiologia Farmacêutica 31
6 Seguimento Farmacoterapêutico de Pacientes 44
7 Reações Adversas a Medicamentos (RAM) 60
8 Interações Medicamentosas 71

PARTE 2 Ferramentas de Farmácia Clínica

9 Farmacovigilância 83
10 Farmacoepidemiologia 89
11 Farmacoeconomia 97
12 Farmacocinética Clínica 111
13 Centro de Informações sobre Medicamentos 116
14 Medicamentos Essenciais 125
15 Pesquisa Clínica 136
16 Protocolos Clínicos e Medicina Baseada em Evidências 150
17 Atividades Clínicas e Prescrição Farmacêutica 156

PARTE 3 Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica em Grupos Específicos de Pacientes

18 Paciente Hipertenso 165
19 Paciente Diabético 181
20 Paciente Dislipidêmico 198
21 Paciente Asmático 218
22 Paciente Oncológico 240
23 Saúde da Mulher 264
24 Paciente Gestante 279
25 Uso de Medicamentos na Lactação 319
26 Paciente Pediátrico 326
27 Pacientes Hebiátricos 345
28 Pacientes Idosos 353
29 Uso Racional de Antibióticos 363
30 Farmacoterapia da Dor 377

Glossário 389
Índice Remissivo 395

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela força; a minha esposa Adryella e minhas filhas Bianca, Beatriz e Alicia pelo amor e compreensão da minha ausência nos momentos de estudo e trabalho para elaboração deste livro; a minha mãe Annita e meus irmãos Denise e Mauro pelo amparo e conforto em todos os momentos de minha vida; a meus alunos e ex-alunos pela inspiração, motivação e pela certeza do poder transformador do processo educacional; a meus mestres que me guiaram e despertaram o amor pela ciência; ao Professor Luis Antônio Baffile Leoni e à Professora Registila Libânia Beltrame pela confiança em mim depositada e pela amizade sincera; a meus amigos da Polícia Militar do Estado de São Paulo, que nestes anos todos me proporcionaram a alegria de ser farmacêutico.

INTRODUÇÃO

A história da farmácia clínica moderna começa com o final da Segunda Guerra Mundial em um ambiente de grande desenvolvimento, com o lançamento de diversos fármacos e a introdução de uma tecnologia farmacêutica capaz de uma produção em larga escala.

Com a indústria farmacêutica em amplo desenvolvimento e as atividades de manipulação magistral diminuindo sensivelmente, os farmacêuticos começam a repensar o currículo dos cursos de Farmácia, principalmente nos Estados Unidos, com um direcionamento para as atividades clínicas. O eixo da profissão começa a mudar da manipulação para a assistência aos usuários de medicamentos.

A preocupação com o usuário de medicamentos começa a ganhar força na década de 1960, com o uso indiscriminado da talidomida e as consequências nefastas que isso provocou, tornando imprescindível a avaliação clínica de novas drogas e o acompanhamento do uso em larga escala de medicamentos comercializados. Começam a surgir nesta ocasião ciências como a farmacoepidemiologia e a farmacovigilância, que através do acompanhamento sistemático do uso, começam a melhorar a segurança do usuário de medicamentos.

No entanto, esta mudança não foi sentida no Brasil, uma vez que o modelo adotado no país na década de 1960 contemplava a formação através de habilitações nas áreas de análises clínicas, industrial ou de alimentos. As disciplinas de clínicas, como farmacologia clínica, farmacoterapia e semiologia, simplesmente inexistiam na prática, enquanto disciplinas como química orgânica, química analítica e físico-química dominavam o ciclo básico.

Essa situação perdurou até as décadas de 1970 e 1980, quando farmacêuticos de hospitais-escola começaram a introduzir novas ferramentas de dispensação, como a dose-unitária e as atividades clínicas, em suas rotinas de trabalho.

Na década de 1970, o farmacêutico praticamente desapareceu das farmácias e drogarias brasileiras, persistindo o hábito negativo e antiético de "assinar", ou seja, ser o responsável técnico do estabelecimento, sem prestar a devida assistência. A população ficava sem receber a atenção clínica do farmacêutico e à mercê do mercantilismo de alguns proprietários de farmácias.

Na década de 1980, começam a surgir nos cursos de Farmácia de algumas universidades brasileiras as disciplinas de farmácia hospitalar, farmácia clínica e farmacoterapia, o que gerou um início das atividades clínicas também fora dos hospitais.

É somente na década de 1990 que o farmacêutico começa seu retorno às origens e reencontra sua vocação assistencial e clínica nos hospitais, farmácias e drogarias, enquanto começa a encontrar espaço também na indústria farmacêutica em departamentos de pesquisa clínica, serviço de atendimento ao cliente (SAC) e farmacovigilância. Surge nessa época a atenção farmacêutica. Hoje considerada a principal atividade do farmacêutico em farmácia clínica, ela se baseia no processo **anamnese/análise/orientação/seguimento** e utiliza conhecimentos de farmacoterapia, patologia, semiologia, interpretação de dados laboratoriais e relações humanas.

Nessa década começa a despontar na América do Norte e logo chega ao Brasil um movimento chamado medicina baseada em evidências, em que os protocolos clínicos são extremamente valorizados e a busca por melhores condutas terapêuticas passa a ser determinante no acompanhamento clínico de um paciente. O farmacêutico passa a ser peça-chave neste processo, devido aos seus vastos conhecimentos farmacoterapêuticos.

Com a introdução do perfil generalista nos cursos de Farmácia a partir de 2002, começou a crescer a preocupação com as atividades clínicas a serem desenvolvidas pelo farmacêutico, e disciplinas como farmácia clínica, farmacoterapia e atenção farmacêutica passam a fazer parte do currículo de várias faculdades de Farmácia.

No Código de Ética da profissão farmacêutica, regulamentado pela Resolução do Conselho Federal de Farmácia n. 417, de 29 de setembro de 2004, encontramos uma grande preocupação com o lado assistencial do farmacêutico. Ele estabelece como princípios e deveres do farmacêutico o exercício da assistência farmacêutica e o fornecimento de informações ao

usuário dos serviços, além da necessidade de contribuir para a promoção da saúde individual e coletiva, principalmente no campo da prevenção.

Devido aos conceitos sobre a segurança dos pacientes e a qualidade do atendimento de saúde, em particular a terapia medicamentosa, os farmacêuticos vêm experimentando um aumento na oportunidade de demonstrar seu valor e significado.

Na definição de farmácia clínica e atenção farmacêutica, os farmacêuticos devem reconhecer a necessidade de melhorar a segurança e a efetividade da farmacoterapia. Esses profissionais podem melhorar a qualidade da terapia medicamentosa através de estruturas organizadas que garantam o acompanhamento do uso do medicamento e avaliando regularmente sua performance. Essas estruturas devem ser centradas no paciente, cooperativas e multiprofissionais.

Para maximizar a participação dos farmacêuticos nesses sistemas, a educação farmacêutica deve assegurar que eles recebam informações sobre o uso racional de medicamentos e uma base muito grande de farmacoterapia. As funções clínicas devem ser voltadas ao paciente e direcionadas para os resultados. A atenção farmacêutica descreve o propósito original da farmácia clínica, quando ela é entendida como uma prática profissional, assim como uma ciência da saúde.

O farmacêutico que deseja trabalhar em contato com pacientes deve possuir uma série de conhecimentos e habilidades que serão discutidas no decorrer deste livro, porém a grande dificuldade será transportar os conceitos e as ferramentas teóricas para o dia a dia do profissional, passando pela mudança cultural dos próprios farmacêuticos, pela valorização da profissão perante a sociedade, os demais profissionais de saúde e, principalmente, os administradores de sistemas de saúde e órgãos governamentais.

Outro aspecto importante a ser discutido neste primeiro momento é a quebra do paradigma de que o termo *farmácia clínica* está relacionado somente ao âmbito hospitalar, pois sabemos que onde houver paciente haverá atividades focadas nele e, por conseguinte, farmácia clínica. Nesse contexto, encontramos o próprio hospital, os postos de saúde, a farmácia pública, os estabelecimentos de ensino e até o laboratório de análises clínicas.

Este livro tem por objetivo principal fornecer ao profissional e ao acadêmico as ferramentas básicas de trabalho para o exercício da farmácia clínica e favorecer a reflexão deles sobre o exercício da profissão no ambiente altamente competitivo da era globalizada.

Para facilitar a utilização por parte de professores, acadêmicos e farmacêuticos, o livro foi dividido em três partes, a primeira contendo os princípios de farmácia clínica e atenção farmacêutica; a segunda, as ferramentas para o trabalho diário e atividades práticas clínicas; e a terceira, informações específicas sobre determinados grupos de pacientes.

Parte 1

Princípios de Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica

CAPÍTULO 1

Conceituação da farmácia clínica e da atenção farmacêutica

Para o farmacêutico exercer as ações de atenção farmacêutica, precisamos ter bem definidos os conceitos e as responsabilidades do profissional, assim como as habilidades clínicas necessárias para praticar uma abordagem focada no paciente.

O farmacêutico pode, com este direcionamento clínico, melhorar os resultados farmacoterapêuticos, seja por meio de aconselhamento, de programas educativos e motivacionais, ou até da elaboração de protocolos clínicos, baseados em evidências comprovadas, com estabelecimento dos melhores regimes terapêuticos e monitoração destes procedimentos.

O farmacêutico pode trabalhar com pacientes individualmente, em grupos ou com famílias, mas independentemente de qual seja o grupo, o profissional deve sempre incentivar o paciente a desenvolver hábitos saudáveis de vida a fim de melhorar os resultados terapêuticos, trabalhando sempre que possível junto com os demais membros da equipe multidisciplinar de saúde.

Está comprovado que o trabalho do farmacêutico aumenta a adesão do paciente aos regimes farmacoterapêuticos, diminui custos nos sistemas de saúde ao monitorar reações adversas e interações medicamentosas e melhora a qualidade de vida dos pacientes.

Podemos definir a farmácia clínica como toda atividade executada pelo farmacêutico voltada diretamente ao paciente por meio do contato direto com este ou por meio da orientação a outros profissionais clínicos, como o médico e o dentista. Ela engloba as ações de atenção farmacêutica (*pharma-*

ceutical care) e tem como conceito internacionalmente aceito aquele estabelecido por Hepler & Strand em 1990, cuja definição é a seguinte:

> A missão principal do farmacêutico é prover a atenção farmacêutica, que é a provisão responsável de cuidados relacionados a medicamentos com o propósito de conseguir resultados definitivos que melhorem a qualidade de vida dos pacientes.

Para entender melhor estes conceitos, pode-se utilizar as definições da ASHP, que elucidam melhor o assunto.

CUIDADOS RELACIONADOS AO MEDICAMENTO

A atenção farmacêutica não envolve somente a terapia medicamentosa, mas também decisões sobre o uso de medicamentos para cada paciente. Apropriadamente, podemos incluir nesta área a seleção das drogas, doses, vias e métodos de administração; a monitoração terapêutica; as informações ao paciente e aos membros da equipe multidisciplinar de saúde; e o aconselhamento de pacientes.

ATENÇÃO

O conceito central de atenção ou cuidado (*care*) é o de propiciar bem-estar aos pacientes. No contexto amplo de saúde podemos ter o cuidado médico, o de enfermagem e o cuidado farmacêutico ou atenção farmacêutica, como vamos padronizar daqui para a frente.

Os profissionais de saúde em cada uma de suas especialidades devem cooperar para o pronto restabelecimento da saúde dos seus pacientes, bem como melhorar seu cuidado global. No caso específico do farmacêutico, este deve utilizar seus conhecimentos e habilidades para propiciar ao paciente um resultado otimizado na utilização de medicamentos.

Devemos partir do princípio de que a saúde e o bem-estar de nossos pacientes são supremos para que essa atenção seja diretamente voltada a eles, com o contato direto ou por meio dos outros profissionais de saúde, aconselhando, sugerindo e definindo terapias que melhor se adaptem à situação clínica do paciente.

RESULTADOS

É objetivo da atenção farmacêutica melhorar a qualidade de vida dos pacientes mediante resultados definidos, que podem ser traduzidos de maneira genérica como:

1. cura da doença do paciente;
2. eliminação ou redução de uma sintomatologia do paciente;
3. controle ou diminuição do progresso de uma doença;
4. prevenção de uma doença ou de uma sintomatologia.

Estes resultados implicam três funções principais:

a. identificar problemas potenciais e atuais relacionados a medicamentos;
b. resolver problemas atuais com medicamentos;
c. prevenir problemas potenciais relacionados a medicamentos.

Os problemas relacionados a medicamentos se apresentam mais comumente da seguinte maneira:

1. indicações sem tratamento: ocorrem quando o paciente possui um problema médico que requer terapia medicamentosa, mas não está recebendo um medicamento para essa indicação;
2. seleção inadequada do medicamento: ocorre quando o paciente faz uso de um medicamento errado para a indicação de certa patologia;
3. dosagem subterapêutica: ocorre quando o paciente está recebendo o medicamento correto, porém em uma dosagem menor do que seria necessário para seu estado clínico;
4. fracasso no recebimento da medicação: ocorre quando o paciente possui um problema médico, porém não recebe a medicação de que precisa (por questões financeiras, sociais, psicológicas ou farmacêuticas);
5. sobredosagem: ocorre quando o paciente tem um problema médico, mas recebe uma dosagem que lhe está sendo tóxica;
6. reações adversas a medicamentos (RAM): ocorrem quando o paciente apresenta um problema médico resultante de uma reação adversa ou efeito adverso;

7. interações medicamentosas: ocorrem quando o paciente possui um problema médico resultante de uma interação droga-droga, droga-alimento ou droga-exame laboratorial;
8. medicamento sem indicação: ocorre quando o paciente faz uso de um medicamento que não tem uma indicação médica válida para aquele quadro clínico apresentado por ele.

Os pacientes podem apresentar características que interferem no alcance dos objetivos terapêuticos. Eles podem não aderir ao tratamento com medicamentos prescritos ou podem apresentar respostas imprevisíveis por conta de variações biológicas do seu organismo.

Estes mesmos pacientes também são responsáveis pelo sucesso da terapêutica medicamentosa, uma vez que o não cumprimento das recomendações e mudanças de hábitos de vida pode comprometer um plano terapêutico. Por isso, farmacêuticos e outros profissionais de saúde devem educar seus pacientes sobre comportamentos que podem auxiliar na melhora dos resultados de saúde.

QUALIDADE DE VIDA

Atualmente existem algumas ferramentas para medir a qualidade de vida dos pacientes. Essas ferramentas ainda estão em desenvolvimento, porém o farmacêutico deve estar familiarizado com a literatura a este respeito. Uma completa avaliação da qualidade de vida do paciente inclui avaliações objetivas e subjetivas (do próprio paciente), e este deve estar envolvido e passar informações aos profissionais de saúde para estabelecer objetivos de qualidade de vida em suas terapias.

RESPONSABILIDADE

A relação paciente-farmacêutico é fundamental para atingir os objetivos propostos, porém é necessário haver pleno consentimento por parte do primeiro para a realização do processo de acompanhamento farmacoterapêutico e educação. Por isso, é necessário o estabelecimento de uma relação

de confiança mútua, além de uma autorização formal para o exercício das atividades clínicas do farmacêutico.

Ética e legalmente o farmacêutico deve garantir o sigilo de todas as informações obtidas durante todas as ações de farmácia clínica e propiciar ao paciente relativa tranquilidade para passar dados que possam ser importantes durante o tratamento.

ATENÇÃO FARMACÊUTICA NO BRASIL

Em 2002, foi publicado um relatório intitulado Atenção farmacêutica no Brasil: trilhando caminhos, que representa o registro do caminho trilhado até o momento para a promoção da atenção farmacêutica no Brasil, proposto pelo grupo coordenado pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)/Organização Mundial da Saúde (OMS) e com a participação de profissionais de várias partes do país, que teve como finalidade divulgar os trabalhos realizados até a presente data, como um instrumento para a ampliação da participação de entidades e profissionais interessados.

O grupo de trabalho que elaborou o relatório teve o objetivo geral de promover a atenção farmacêutica no Brasil e os objetivos específicos de elaborar uma proposta de pré-consenso para a promoção da atenção farmacêutica no país, de propor a harmonização de conceitos inerentes à prática farmacêutica relacionados à promoção da atenção farmacêutica, de elaborar e implementar recomendações e estratégias de ação e de incentivar a criação de mecanismos de cooperação e fórum permanente.

Nas discussões foram utilizados documentos produzidos pela OMS e pela OPAS. Um dos conceitos utilizados na discussão trata da missão da prática farmacêutica, que é definida como "prover medicamentos e outros produtos e serviços para a saúde e ajudar as pessoas e a sociedade a utilizá-los da melhor forma possível".

Existe uma série de recomendações internacionais com o propósito de promover a qualidade, o acesso, a efetividade e o uso racional de medicamentos. No encerramento da Conferência sobre Uso Racional de Medicamentos, realizada em 1985, o diretor geral da OMS chamou a atenção para as responsabilidades dos governos, da indústria farmacêutica, dos prescritores e farmacêuticos, das universidades e de outras instituições de ensino, das organizações profissionais não governamentais, do público, dos usuários

e das associações de consumidores, dos meios de comunicação e da própria OMS para a promoção do uso racional de medicamentos.

Entre as estratégias e recomendações propostas, estão aquelas voltadas para a formulação de políticas nacionais de medicamentos e o repensar do papel do farmacêutico no sistema de atenção à saúde, ilustrado pelos informes das reuniões promovidas pela OMS em Nova Délhi, Tóquio, Vancouver e Haia, além do Fórum Farmacêutico das Américas.

Em 2009, foi editada a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) de número 44, a qual trouxe a possibilidade de prestação de serviços farmacêuticos em farmácias comunitárias, e entre eles o de atenção farmacêutica, possibilitando inclusive a cobrança deles. Esta RDC possibilitou que o Conselho Federal de Farmácia (CFF) iniciasse os trabalhos para elaboração de resoluções que normatizassem a prática clínica dos farmacêuticos, e isso aconteceu em 2013 sob a presidência do Dr. Walter da Silva Jorge João e com ajuda dos conselheiros federais e da assessoria técnica, culminando com a publicação das resoluções CFF ns. 585 e 586/13, que tratam respectivamente das atividades clínicas do farmacêutico e da prescrição farmacêutica, temas que são abordados nos capítulos posteriores deste livro. Além desses marcos históricos importantes já mencionados temos a aprovação da Lei Federal n. 13.021/2014, que torna definitivamente as farmácias estabelecimentos de saúde, e tornam obrigatória as práticas clínicas de seguimento farmacoterapêutico e farmacovigilância e confere autonomia técnica a todos os farmacêuticos.

Do relatório *Atenção farmacêutica no Brasil: trilhando caminhos*, de 2002, é importante citar algumas propostas de conceitos, como as seguintes.

Atenção farmacêutica

> É um modelo de prática farmacêutica desenvolvida no contexto da assistência farmacêutica. Compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e corresponsabilidades na prevenção de doenças e na promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando a uma farmacoterapia racional e à obtenção de resultados definitivos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida. Essa interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas as suas especificidades biopsicossociais, sob a ótica da integralidade das ações de saúde.

Problema relacionado a medicamento (PRM)

> É um problema de saúde relacionado ou suspeito de estar relacionado à farmacoterapia que interfere nos resultados terapêuticos e na qualidade de vida do usuário.

O PRM é real, quando manifestado; ou potencial, na possibilidade de sua ocorrência. Pode ser ocasionado por diferentes causas, como as relacionadas ao sistema de saúde, ao usuário e a seus aspectos biopsicossociais, aos profissionais de saúde e ao medicamento.

A identificação de PRM segue os princípios de necessidade, efetividade e segurança, próprios da farmacoterapia.

Acompanhamento/seguimento farmacoterapêutico

> É um componente da atenção farmacêutica e configura um processo no qual o farmacêutico se responsabiliza pelas necessidades do usuário relacionadas ao medicamento, por meio da detecção, prevenção e resolução de problemas relacionados a medicamentos de forma sistemática, contínua e documentada, com o objetivo de alcançar resultados definitivos, buscando a melhoria da qualidade de vida do usuário.

A promoção da saúde também é componente da atenção farmacêutica. Entende-se por resultado definitivo a cura, o controle ou o retardamento de uma enfermidade, compreendendo os aspectos referentes à efetividade e à segurança.

Atendimento farmacêutico

> É o ato em que o farmacêutico, fundamentado em sua práxis, interage e responde às demandas dos usuários do sistema de saúde, buscando a resolução de problemas de saúde que envolvam ou não o uso de medicamentos. Este processo pode compreender escuta ativa, identificação de necessidades, análise da situação, tomada de decisões, definição de condutas, documentação e avaliação, entre outros.

Intervenção farmacêutica

> É um ato planejado, documentado e realizado junto ao usuário e profissionais de saúde, que visa a resolver ou prevenir problemas que interferem ou podem interferir na farmacoterapia, sendo parte integrante do processo de acompanhamento/seguimento farmacoterapêutico.

A atenção farmacêutica pressupõe condutas do farmacêutico que correspondem às intervenções em saúde (IS), que incluem a intervenção farmacêutica (IF) como um aspecto do acompanhamento farmacoterapêutico.

Também foram editados em 2013 novos conceitos que fazem parte do Glossário da Resolução n. 585/13 do CFF e que serão importantes para o ensino e aprendizado da farmácia clínica nos capítulos posteriores deste livro. Seguem abaixo essas definições.

Anamnese farmacêutica

Procedimento de coleta de dados sobre o paciente, realizada pelo farmacêutico por meio de entrevista, com a finalidade de conhecer sua história de saúde, elaborar o perfil farmacoterapêutico e identificar suas necessidades relacionadas à saúde.

Bioética

Ética aplicada especificamente ao campo das ciências médicas e biológicas. Representa o estudo sistemático da conduta humana na atenção à saúde à luz de valores e princípios morais. Abrange dilemas éticos e deontológicos relacionados à ética médica e farmacêutica, incluindo assistência à saúde, as investigações biomédicas em seres humanos e as questões humanísticas e sociais como o acesso e o direito à saúde, recursos e políticas públicas de atenção à saúde. A bioética se fundamenta em princípios, valores e virtudes, tais como a justiça, a beneficência, a não maleficência, a equidade, a autonomia, o que pressupõe nas relações humanas a responsabilidade, o livre-arbítrio, a consciência, a decisão moral e o respeito à dignidade do ser humano na assistência, pesquisa e convívio social.

Consulta farmacêutica

Atendimento realizado pelo farmacêutico ao paciente, respeitando os princípios éticos e profissionais, com a finalidade de obter os melhores resultados com a farmacoterapia e promover o uso racional de medicamentos e de outras tecnologias em saúde.

Consultório farmacêutico

Lugar de trabalho do farmacêutico para atendimento de pacientes, familiares e cuidadores, onde se realiza com privacidade a consulta farmacêutica. Pode funcionar de modo autônomo ou como dependência de hospitais, ambulatórios, farmácias comunitárias, unidades multiprofissionais de atenção à saúde, instituições de longa permanência e demais serviços de saúde, no âmbito público e privado.

Cuidado centrado no paciente

Relação humanizada que envolve o respeito às crenças, expectativas, experiências, atitudes e preocupações do paciente ou cuidadores quanto às suas condições de saúde e ao uso de medicamentos, na qual farmacêutico e paciente compartilham a tomada de decisão e a responsabilidade pelos resultados em saúde alcançados.

Cuidador

Pessoa que exerce a função de cuidar de pacientes com dependência em uma relação de proximidade física e afetiva. O cuidador pode ser um parente, que assume o papel a partir de relações familiares, ou um profissional, especialmente treinado para tal fim.

Evolução farmacêutica

Registros efetuados pelo farmacêutico no prontuário do paciente, com a finalidade de documentar o cuidado em saúde prestado, propiciando a comunicação entre os diversos membros da equipe de saúde.

Farmácia clínica

Área da farmácia voltada à ciência e prática do uso racional de medicamentos, na qual os farmacêuticos prestam cuidado ao paciente, de forma a otimizar a farmacoterapia, promover saúde e bem-estar e prevenir doenças.

Farmacoterapia

Tratamento de doenças e de outras condições de saúde, por meio do uso de medicamentos.

Incidente

Evento ou circunstância que poderia ter resultado, ou resultou, em dano desnecessário ao paciente.

Intervenção farmacêutica

Ato profissional planejado, documentado e realizado pelo farmacêutico, com a finalidade de otimização da farmacoterapia, promoção, proteção e da recuperação da saúde, prevenção de doenças e de outros problemas de saúde.

Lista de medicamentos do paciente

Relação completa e atualizada dos medicamentos em uso pelo paciente, incluindo os prescritos e os não prescritos, as plantas medicinais, os suplementos e os demais produtos com finalidade terapêutica.

Otimização da farmacoterapia

Processo pelo qual se obtém os melhores resultados possíveis da farmacoterapia do paciente, considerando suas necessidades individuais, expectativas, condições de saúde, contexto cultural e determinantes de saúde. Paciente: pessoa que solicita, recebe ou contrata orientação, aconselhamento ou prestação de outros serviços de um profissional de saúde.

Parecer farmacêutico

Documento emitido e assinado pelo farmacêutico, que contém manifestação técnica fundamentada e resumida sobre questões específicas no âmbito de sua atuação. O parecer pode ser elaborado como resposta a uma consulta, ou por iniciativa do farmacêutico, ao identificar problemas relativos ao seu âmbito de atuação.

Plano de cuidado

Planejamento documentado para a gestão clínica das doenças, de outros problemas de saúde e da terapia do paciente, delineado para atingir os objetivos do tratamento. Inclui as responsabilidades e atividades pactuadas entre o paciente e o farmacêutico, a definição das metas terapêuticas, as intervenções farmacêuticas, as ações a serem realizadas pelo paciente e o agendamento para retorno e acompanhamento.

Prescrição

Conjunto de ações documentadas relativas ao cuidado à saúde, visando à promoção, proteção e recuperação da saúde, e à prevenção de doenças.

Prescrição de medicamentos

Ato pelo qual o prescritor seleciona, inicia, adiciona, substitui, ajusta, repete ou interrompe a farmacoterapia do paciente e documenta essas ações, visando à promoção, proteção e recuperação da saúde, e à prevenção de doenças e de outros problemas de saúde.

Prescrição farmacêutica

Ato pelo qual o farmacêutico seleciona e documenta terapias farmacológicas e não farmacológicas, e outras intervenções relativas ao cuidado à saúde do paciente, visando à promoção, proteção e recuperação da saúde, e à prevenção de doenças e de outros problemas de saúde.

Problema de saúde autolimitado

Enfermidade aguda de baixa gravidade, de breve período de latência, que desencadeia uma reação orgânica a qual tende a cursar sem dano para

o paciente e que pode ser tratada de forma eficaz e segura com medicamentos e outros produtos com finalidade terapêutica, cuja dispensação não exija prescrição médica, incluindo medicamentos industrializados e preparações magistrais – alopáticos ou dinamizados –, plantas medicinais, drogas vegetais ou com medidas não farmacológicas.

Queixa técnica

Notificação feita pelo profissional de saúde quando observado um afastamento dos parâmetros de qualidade exigidos para a comercialização ou aprovação no processo de registro de um produto farmacêutico.

Rastreamento em saúde

Identificação provável de doença ou condição de saúde não identificada, pela aplicação de testes, exames ou outros procedimentos que possam ser realizados rapidamente, com subsequente orientação e encaminhamento do paciente a outro profissional ou serviço de saúde para diagnóstico e tratamento.

Saúde baseada em evidência

É uma abordagem que utiliza as ferramentas da epidemiologia clínica, da estatística, da metodologia científica e da informática para trabalhar a pesquisa, o conhecimento e a atuação em saúde, com o objetivo de oferecer a melhor informação disponível para a tomada de decisão nesse campo.

Serviços de saúde

Serviços que lidam com o diagnóstico e o tratamento de doenças ou com a promoção, manutenção e recuperação da saúde. Incluem os consultórios, clínicas, hospitais, entre outros, públicos e privados.

Tecnologias em saúde

Medicamentos, equipamentos e procedimentos técnicos, sistemas organizacionais, informacionais, educacionais e de suporte, e programas e pro-

tocolos assistenciais, por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

Uso racional de medicamentos

Processo pelo qual os pacientes recebem medicamentos apropriados para suas necessidades clínicas, em doses adequadas às suas características individuais, pelo período de tempo adequado e ao menor custo possível, para si e para a sociedade.

Uso seguro de medicamentos

Inexistência de injúria acidental ou evitável durante o uso dos medicamentos. O uso seguro engloba atividades de prevenção e minimização dos danos provocados por eventos adversos, que resultam do processo de uso dos medicamentos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American College Of Clinical Pharmacy. The definition of clinical pharmacy. Pharmacotherapy. 2008;28(6):816-7.
2. Brasil. Conselho Federal De Farmácia. Resolução n. 585. 2013.
3. Fernández-llimós F, Faus MJ, Martin C. Análisis de la literatura sobre pharmaceutical care: 10 años. Granada: Universidad de Granada; 2001.
4. Hepler CD. Clinical pharmacy, pharmaceutical care, and the quality of drug therapy. Pharmacotherapy. 2004 Nov;24(11):1491-8.
5. Hepler CD. The third wave in pharmaceutical education and the clinical movement. Am J Pharm Ed. 1987;51(1):369-85.
6. Hepler CD, Grainger-Rousseau TJ. Pharmaceutical care versus traditional drug treatment. Is there a difference? Drugs. 1995 Jan;49(1):1-10.
7. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. Am J Hosp Pharm. 1990 Mar;47(3):533-43.
8. Hepler CD, Strand LM, Tromp D, Sakolchai S. Critically examining pharmaceutical care. J Am Pharm Assoc (Wash). 2002 Sep-Oct;42(5 Suppl 1):S18-9.
9. Ivama AM, et al. Atenção farmacêutica no Brasil: trilhando caminhos: Relatório 2001-2002. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2002.
10. Koh LT, Corrigan JM, Donalson MS. To error is human – building a safer health system. Washington D.C., National Academy Press; 1999.
11. Laporte JR, Tognoni G. Princípios de epidemiología del medicamento. 2.ed. Barcelona, Masson; Salvat Medicina; 1993. p. 1-23.

12. Leape LL, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. JAMA. 1999;282(1):267-70.
13. Lesar TS, Briceland L, Stein DS. Factors related to errors in medication prescribing. JAMA. 1997;277(1):312-7.
14. Mikeal RL, et al. Quality of pharmaceutical care in hospitals. Am J Hosp Pharm Pharm. 1975;32(1):567-74.
15. Nau DP, Grainger-Rousseau TJ, Doty R, Hepler CD, Reid LD, Segal R. Preparing pharmacists for pharmaceutical care. J Am Pharm Assoc (Wash). 1998 Nov-Dec; 38(6):644-5.
16. Organización Mundial de la Salud. Uso racional de los medicamentos: informe de la Conferencia de Expertos. Nairobi, 25-29 de noviembre de 1985. Genebra: WHO; 1986. 304 p.
17. Organización Mundial de la Salud. Vigilancia farmacológica internacional: función del hospital. Genebra: WHO; 1969. (Série de informes técnicos n. 425). 29 p.
18. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX). Estatística anual de casos de intoxicação e envenenamento. Brasil, 1999. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde/Fundação Oswaldo Cruz/Centro de Informação Científica e Tecnológica; 2000. 99 p.
19. Strand LM. Conferencia de Clausura. In: Forum "10 Años De Atención Farmacéutica", 17-19 maio 2001, Granada.
20. Van Mil JW, Schulz M, Tromp TF. Pharmaceutical care, European developments in concepts, implementation, teaching, and research: a review. Pharm World Sci. 2004 Dec;26(6):303-11.
21. Woods D. Estimate of 98000 deaths from medical errors is too low, says specialist. BMJ. 2000;320:1362.
22. World Health Organization. Essential drugs strategy: mission, priorities for action, approaches. Genebra: DAP/WHO; 1996.
23. World Health Organization. How to develop and implement a national drug policy. 2.ed. Genebra: WHO; 2001. 83 p.
24. Wolfson DJ, Booth TG, Roberts PI. The community pharmacist and adverse drug reaction: monitoring: a examination of the potential role in the United Kingdom. Pharm J. 1993;251(1):21-4.

CAPÍTULO 2

Atenção farmacêutica – o paciente como foco

INTRODUÇÃO

Na grande maioria das vezes o farmacêutico da farmácia comunitária, hospitalar ou de serviços de saúde tem uma gama enorme de tarefas burocráticas que o afastam do paciente e, assim como ocorreu em outros países, o farmacêutico brasileiro precisa gerenciar melhor seu tempo, diminuindo as tarefas administrativas e aumentando as atividades clínicas.

Para isso acontecer, é necessário saber delegar serviços aos colaboradores diretos e informatizar processos de rotina. Portanto, o farmacêutico deve mudar sua postura e enxergar o paciente como foco de seu trabalho.

Existem muitas situações, principalmente em hospitais, em que o farmacêutico exerce cargos de gerência e é responsável pela compra, planejamento, armazenamento de insumos, comissões e escalas de trabalho, entre outras tarefas. Nessas situações, o farmacêutico deve buscar a contratação de outros farmacêuticos para trabalharem na área da atenção farmacêutica, pois ninguém consegue desenvolver perfeitamente as duas atividades concomitantemente.

Como isso nem sempre é possível, o farmacêutico se sente frustrado por não conseguir direcionar suas atividades; porém, pode-se traçar um plano de médio prazo para que isso se concretize. Não adianta o farmacêutico ter um direcionamento clínico se a instituição na qual ele trabalha ainda não enxergou os benefícios dessa prática. Por isso, ele deve convencer as pessoas que têm o poder em sua organização de que realmente vale a pena investir na atenção farmacêutica.

Também é importante para o farmacêutico brasileiro sentir-se apto a desenvolver a atenção farmacêutica, o que exige o desenvolvimento de seus conhecimentos, habilidades e atitudes.

DESENVOLVENDO HABILIDADES, CONHECIMENTOS E ATITUDES

A atenção ao paciente requer a integração de conhecimentos e habilidades, conforme a seguinte lista:

- conhecimento de doenças;
- conhecimentos de farmacoterapia;
- conhecimentos de terapia não medicamentosa;
- conhecimento de análises clínicas;
- habilidades de comunicação;
- habilidades em monitoração de pacientes;
- habilidades em avaliação física;
- habilidades em informação sobre medicamentos;
- habilidades em planejamento terapêutico.

Áreas de atuação da atenção farmacêutica:

- assistência ambulatorial;
- farmácia comunitária;
- farmácia hospitalar;
- tratamento intensivo (UTI);
- geriatria;
- medicina interna e subespecialidades (cardiologia, endocrinologia, gastroenterologia, doenças infecciosas, neurologia, nefrologia, ginecologia e obstetrícia, doenças pulmonares, psiquiatria e reumatologia);
- farmácia nuclear;
- nutrição;
- pediatria;
- farmacocinética;
- cirurgia.

A atenção farmacêutica pode ser desenvolvida pelo farmacêutico em pacientes internados, ambulatoriais, tratados na residência e atendidos em farmácia pública.

PRÁTICA FOCADA NO PACIENTE

A prática focada no paciente baseia-se no fato de o farmacêutico colocar como centro do seu trabalho o cuidado ao paciente, deixando de lado todas as outras funções (manipulação, logística e administração, entre outras) que podem ser delegadas a outros farmacêuticos com foco em gestão. Muitos hospitais têm alterado seus organogramas possuindo divisões de logística farmacêutica e de farmácia clínica, inclusive subordinadas a diretorias diferentes. Além da dispensação de medicamentos, o farmacêutico deve conferir todas as prescrições que chegam até ele e, utilizando os conhecimentos farmacoterapêuticos e relativos às reações adversas a medicamentos, dados farmacocinéticos e perfil farmacoterapêutico do paciente, deve buscar o melhor para este. Eventuais intervenções propostas aos pacientes ou aos prescritores devem ser anotadas em fichas próprias ou arquivos digitais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Al-Shaqha WM, Zairi M. Re-engineering pharmaceutical care: towards a patient--focused care approach. Int J Health Care Qual Assur Inc Leadersh Health Serv. 2000;13(4-5):208-17.
2. DeCostro RA. Another new day: the life of a patient-focused care pharmacist. Am J Health Syst Pharm. 1995 Jan 1;52(1):51-4.
3. Gray TM, Arend J. Pharmacists in patient-focused care. Am J Health Syst Pharm. 1997 Jun;54(11):1262-1266, 1270-1.
4. Penna RP. Pharmacy: a profession in transition or a transitory profession? Am J Hosp Pharm. 1987 Sep;44(9):2053-9.
5. Raehl CL, Bond CA, Pitterle ME. Clinical pharmacy services in hospitals educating pharmacy students. Pharmacotherapy. 1998 Sep-Oct;18(5):1093-102.
6. Shane R, Kwong MM. Providing patient-focused care while maintaining the pharmacy department's structure. Am J Health Syst Pharm. 1995 Jan;52(1):58-60.
7. Van Mil JW, Frokjaer B, Tromp TF. Changing a profession, influencing community pharmacy. Pharm World Sci. 2004 Jun;26(3):129-32.
8. World Health Organization and International Pharmaceutical Federation. Developing pharmacy practice – a focus on patient care. 2006.

CAPÍTULO 3

Planejamento da atenção farmacêutica

Para implantar a atenção farmacêutica, é necessário realizar um planejamento bem-feito, que é o segredo para conseguir resultados efetivos. O primeiro passo é realizar um diagnóstico do local onde se pretende implantar o projeto.

Esse diagnóstico consiste em algumas perguntas básicas:

a. âmbito de atuação (ambulatorial, hospitalar, farmácia pública, domiciliar);
b. perfil dos pacientes (socioeconômico, escolaridade, idade, sexo, religião etc.);
c. perfil epidemiológico de patologias na região (diabetes, hipertensão, asma, câncer, osteoporose, doenças reumáticas etc.);
d. farmacêuticos envolvidos no projeto (perfil, formação, número, carga horária);
e. instalações físicas (salas, consultórios etc.);
f. fontes de informação (computadores, tablets, smartphones, acesso à internet, Pubmed, Portal Saúde Baseada em Evidências do Ministério da Saúde, livros, guias, bibliotecas);
g. protocolos de trabalho dos farmacêuticos.

ESTRUTURA DO PROJETO DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA

Após o levantamento destas informações, o farmacêutico precisará definir quais atividades ele exercerá e elaborar um projeto bem detalhado, conforme podemos visualizar a seguir.

1. **Nome do projeto**

2. **Exposição de motivos** (Por que fazer? Benefícios? Quem faz? Quem fez? Resultados?)

3. **Atividades a serem desenvolvidas** (descrevendo como fazer)
a. Quais pacientes serão acompanhados (gestantes, idosos, crianças, adolescentes, mulheres);
b. patologias (asma, diabetes, hipertensão, dislipidemia, distúrbios de coagulação);
c. drogas (neste caso devem ser levados em conta o custo, a incidência de reações adversas, a taxa de utilização);
d. local onde será realizado;
e. impressos a serem utilizados (ou sistemas informatizados);
f. frequência de visitas do paciente ou do farmacêutico (no caso de atenção domiciliar);
g. arquivamento destas informações;
h. confidencialidade das informações.

4. **Recursos**
a. Humanos (farmacêuticos, auxiliares, escriturários, recepcionistas);
b. materiais (salas, móveis, computadores, livros, assinaturas de bases de dados como Drugdex/Poisindex);
c. financeiros.

5. **Cronograma de implantação**

6. **Monitoração da implantação**
a. Indicadores a serem medidos (diminuição de custos, diminuição de consultas de emergência, diminuição de internações, aumento de sobrevida, aumento de qualidade de vida etc.);

b. apresentação de resultados (como serão apresentados, tabelas, gráficos etc.).

7. **Bibliografia de referência**

MODELO DE PROJETO DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA

Para melhor visualizar a elaboração de um projeto, será demonstrado um exemplo hipotético, que poderá servir de modelo na construção de trabalhos futuros por parte de profissionais farmacêuticos e instituições.

Diagnóstico prévio

Hospital geral privado, filantrópico, com 100 leitos, com unidade ambulatorial de ginecologia e obstetrícia, realizando 200 partos/mês, localizado na cidade de São Paulo, atendendo principalmente convênios médicos (por exemplo, Unimed, Bradesco Saúde, Porto Seguro Saúde, Amil, One Health Sulamérica, entre outros).

1. **Nome do projeto**

Acompanhamento ambulatorial de pacientes gestantes.

2. **Exposição de motivos**

A falta de acesso de uma grande parcela da população brasileira a programas de pré-natal acarreta um aumento nos indicadores de mortalidade materna e fetal e complicações perinatais.

O uso de medicamentos durante a gestação configura um risco potencial para a gestante e para o feto, sendo necessário que o profissional farmacêutico acompanhe a utilização de medicamentos, como vem sendo realizado em sistemas de saúde norte-americanos e europeus (o que reduziu o número de internações desnecessárias e malformações fetais decorrentes do uso inadequado de medicamentos).

Outro fator a ser considerado é o marketing positivo do sistema de saúde perante os clientes e o espírito inovador no Brasil.

3. **Atividades a serem desenvolvidas**

a. Acompanhamento mensal das gestantes por meio de consultas farmacêuticas realizadas no mesmo dia em que as consultas médicas de pré-natal, com duração média de 30 minutos na primeira e 15 minutos nas subsequentes;
b. identificação de fatores de risco (asma, diabetes, hipertensão, dislipidemia, distúrbios de coagulação, epilepsia etc.);
c. identificação do perfil farmacoterapêutico das pacientes (drogas utilizadas, histórico de alergias, esquemas posológicos, alternativas terapêuticas, possibilidade de reações adversas e interações);
d. orientação farmacêutica: orientações gerais de saúde pública, cronofarmacologia, o que fazer em casos de reações adversas, como se adaptar aos efeitos colaterais esperados;
e. palestra geral, com duração de uma hora, aberta a gestantes da sociedade a cada três meses;
f. local onde será realizado: uma sala no prédio do ambulatório, próxima aos consultórios da clínica ginecológica;
g. impressos a serem utilizados: os impressos serão baseados nos formulários recomendados pelo Conselho Federal de Farmácia;
h. frequência de consultas: mensal;
i. arquivamento dessas informações: as fichas farmacêuticas dos pacientes ficarão arquivadas em armário com chave, na própria sala, enquanto os pacientes estiverem ativos e, posteriormente à alta, serão remetidas ao serviço de arquivo médico e estatística (SAME) até a próxima gestação ou arquivadas definitivamente;
j. confidencialidade das informações: a confidencialidade das informações do paciente é garantida pelo código de ética da profissão farmacêutica, e os farmacêuticos envolvidos no projeto se comprometem a mantê-la sob risco de sanções ético-disciplinares por parte do CRF.

4. **Recursos**

a. Humanos: 02 farmacêuticos em regime de 30 horas semanais;
b. materiais: 01 sala de 10 m^2, 01 computador com CD-ROM e acesso à internet e à rede do hospital, assinaturas da base de dados Drugdex;
c. financeiros: R$ 200.000,00 anuais.

5. **Cronograma de implantação**

a. Aprovação do projeto	Jan/2018
b. Reforma da sala	Fev/2018
c. Contratação dos farmacêuticos	Mar/2018
d. Treinamento dos farmacêuticos	Abr/2018
e. Treinamento dos demais membros da equipe	Abr/2018
f. Confecção de formulários	Abr/2018
g. Início de atividades	Mai/2018
h. Avaliação do projeto	Mai/2018

6. **Monitoração da implantação**

a. Os indicadores a serem medidos serão: diminuição de consultas de emergência, diminuição de internações, índice de óbitos na gestação/parto e taxa de nativivos;
b. os resultados serão apresentados na forma de tabelas e gráficos.

7. **Bibliografia de referência**

É importante ressaltar que cada projeto deve ser elaborado individualmente, observando-se sempre as características e peculiaridades de cada instituição. Na internet, no sítio eletrônico da Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar (SBRAFH) e no Pubmed/LILACs é possível encontrar uma enorme gama de modelos de trabalho de farmácia clínica e atenção farmacêutica, porém cada país e instituição tem suas próprias peculiaridades e esses projetos devem ser adaptados a essas realidades.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Odedina FT, Hepler CD, Segal R, Miller D. The pharmacists' implementation of pharmaceutical care (PIPC) model. Pharm Res. 1997 Feb;14(2):135-44.

CAPÍTULO 4

Princípios de prevenção de doenças

PERSPECTIVAS NA PREVENÇÃO

Uma das principais tarefas da farmácia clínica é a prevenção de doenças, que começa desde a primeira consulta farmacêutica e é acompanhada pelo farmacêutico em todas as fases do seguimento farmacoterapêutico do paciente.

Os objetivos primários de prevenção em medicina são prolongar a vida, diminuir a morbidade e melhorar a qualidade de vida com os recursos disponíveis. Trabalhando em parceria com os pacientes, os médicos e farmacêuticos podem desempenhar um papel importantíssimo na educação destes, gerenciando o acesso à triagem e à intervenção e interpretando as recomendações de promoção à saúde.

Embora as evidências demonstrem que os serviços de prevenção são capazes de prolongar a vida dos pacientes e diminuir os custos médico-hospitalares, os médicos e farmacêuticos frequentemente não integram essas atividades preventivas em suas práticas. Ainda assim, um sucesso considerável tem sido atingido em várias áreas; como a redução do fumo nos EUA, de um percentual de 40 para 25% nos últimos 30 anos, mudando efetivamente o comportamento dos pacientes.

DEFINIÇÕES

- Prevenção primária: inclui várias formas de promoção da saúde e vacinação, sendo o atendimento planejado para minimizar os fatores de risco e a incidência de doenças.
- Prevenção secundária: tem o objetivo de detectar a doença precocemente, como o uso de mamografias para detectar o câncer de mama pré-clínico. Enquanto o termo prevenção secundária é usado muitas vezes para a prevenção de episódios recorrentes de uma doença existente, muitos consideram essa atividade como prevenção terciária, definida como o cuidado que tem como objetivo melhorar o curso de uma doença estabelecida.

Decidir que tipo de cuidado preventivo os profissionais de saúde devem tomar não é uma tarefa fácil. A United States Preventive Services Task Force (USPSTF), a Canadian Task Force on the Periodic Health Examination e a American College of Physicians, entre outras organizações, têm revisto criticamente o valor das evidências para práticas preventivas e feito recomendações.

Adotar uma abordagem baseada em evidências (medicina baseada em evidências) para o desenvolvimento de políticas de práticas preventivas é um passo essencial a fim de assegurar o que realmente faz diferença, separando as boas intervenções das inócuas.

PREVENÇÃO PRIMÁRIA

Modificação do risco

Mais da metade das duas milhões de mortes que ocorrem nos EUA a cada ano deve-se a causas que podem ser prevenidas. Estilo de vida e comportamento são as vias principais nas causas de morbidade e mortalidade para adultos (p. ex., doenças cardíacas coronárias, câncer e sequelas).

Tabaco

Principal risco modificável, responsável por mais de 400.000 mortes a cada ano e com um custo social anual superior a US$ 50 bilhões, o abuso do

tabaco conduz a uma fração substancial de morbidade e mortalidade cardiovascular, por câncer e pulmonar.

Evidências recentes também sugerem que a exposição passiva ao tabaco resulta em doenças pulmonares crônicas e câncer de pulmão em alguns adultos. Por causa das propriedades aditivas da nicotina, prevenir a iniciação ao abuso do tabaco é a intervenção de escolha. Muitos fumantes adultos adquiriram o hábito quando adolescentes.

O aconselhamento sobre os riscos do tabaco e os métodos para abandoná-lo são as principais armas para o sucesso. Como cerca de 70% dos fumantes (nos EUA) entram em contato com profissionais de saúde, o encontro com o farmacêutico fornece a oportunidade de explicar as implicações do hábito do tabagismo.

Algumas perguntas que o farmacêutico pode fazer ao paciente são:

- O que você sabe sobre as consequências à saúde do uso do tabaco?
- Você está pronto para abandonar o hábito?
- O que você deve fazer para parar de fumar?

Estas perguntas aproximam o paciente e o encorajam a participar do processo. Estabeleça uma data para a parada e as datas de visita do paciente ou retorno telefônico durante o período inicial de parada, forneça literatura especializada e considere o uso da suplementação de nicotina para auxiliar no processo e melhorar as taxas de sucesso.

O acompanhamento médico é fundamental neste processo.

Álcool e drogas de abuso

O uso de álcool e drogas ocasiona mais de 100.000 mortes anualmente nos EUA. A capacidade de prevenção dos profissionais de saúde não está bem estabelecida. Quando a triagem dessas desordens é possível, as estratégias que têm dado mais resultado incluem o aconselhamento rápido, programas educativos ambulatoriais e tratamentos medicamentosos em algumas situações (p. ex., metadona no uso abusivo de opiáceos).

Dieta

Muitas evidências sugerem que a modificação da ingestão calórica, tanto qualitativa como quantitativa, pode resultar em uma redução da morbidade e mortalidade para doenças cardiovasculares, câncer e diabetes. O

excesso de peso é um fator de risco independente para doenças coronarianas em adição à sua contribuição na incidência de diabetes, hiperlipidemia e hipertensão. Entre 20 e 30% dos norte-americanos estão acima do peso, definido como 20% acima do índice de massa corporal aceitável (kg/m^2).

A recomendação é evitar o excesso de gorduras saturadas e passar a consumir carboidratos complexos e fibras. Quando o consumo de gordura saturada está correlacionado com o nível de colesterol, doenças coronarianas são reduzidas em 2 a 3% para cada 1% de redução no nível do colesterol plasmático; a modificação dietética tem sido a maneira primária de diminuir a mortalidade nos EUA.

Os excessos na ingestão de gorduras estão associados aos tumores malignos de mama, cólon, próstata e pulmão nos estudos epidemiológicos.

O aumento da ingestão de fibras dietéticas, como as obtidas de legumes, grãos e frutas, pode contribuir particularmente para a diminuição da incidência de câncer de cólon.

A restrição dietética de sódio pode apresentar bons resultados em hipertensos sal-sensíveis, embora o resultado da restrição na população sadia não seja conhecido.

Cálcio e vitamina D são protetores contra osteoporose, particularmente em mulheres jovens ou após a menopausa. Mulheres em idade fértil apresentam risco de anemia por deficiência de ferro.

O papel do farmacêutico neste sentido é fazer o aconselhamento dietético, sempre tendo a participação de um profissional de nutrição para estabelecer os objetivos e formular a dieta adequada para cada um.

Atividade física

A contrapartida para diminuir a ingestão calórica é aumentar o gasto energético do organismo. A atividade física sozinha não controla a obesidade, porém a mudança no hábito de vida sedentário pode diminuir a incidência de doenças cardíacas, hipertensão, diabetes e osteoporose. Estima-se que a atividade física leva a uma redução de até 35% em doenças coronarianas e mesmo exercícios leves são preferíveis a não fazer exercícios de nenhuma espécie.

Comportamento sexual

Por causa dos riscos substanciais de doenças infecciosas e gravidez indesejada, os pacientes devem ser alertados sobre os riscos do sexo sem pro-

teção e sobre os métodos contraceptivos existentes, em um trabalho conjunto do farmacêutico e do profissional médico.

Ambiente

O farmacêutico, durante a consulta, deve identificar os riscos ambientais aos quais o paciente está submetido, considerando os aspectos físico, social e ocupacional. Deve ser tomada uma completa história do paciente focada em sua residência, trabalho, vizinhança, hobbies e hábitos dietéticos.

Os pacientes devem ser orientados sobre a exposição solar e os riscos do câncer de pele e encorajados a usar filtros solares.

Os riscos de traumatismos advindos de acidentes de trânsito também devem ser informados aos pacientes, assim como o aconselhamento sobre hábitos seguros na condução de veículos, como o uso de cinto de segurança em automóveis e capacete para motociclistas.

Os pacientes devem ser alertados sobre os riscos de incêndio e queimaduras, bem como da exposição de medicamentos em residências em que haja crianças.

O uso de arma de fogo e sua manutenção em residências também devem ser desestimulados.

Imunização

Cerca de 70.000 mortes nos EUA anualmente se devem à gripe, a infecções pneumocócicas e à hepatite B. Embora os resultados demonstrem que os programas de vacinação são custo-eficientes, apenas 40% dos norte-americanos de populações-alvo são vacinados.

Quimioprofilaxia

Existem evidências científicas que comprovam que a prescrição de medicamentos pode ser utilizada em prevenção primária. Por exemplo, a aspirina 100 mg uma vez ao dia para a prevenção de infarto agudo do miocárdio (IAM).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Braunwald E, et al. Harrison – medicina interna. 15.ed. New York: McGraw-Hill; 2002.
2. Farret JF. Nutrição e doenças cardiovasculares – prevenção primária e secundária. 1.ed. São Paulo: Atheneu; 2005.
3. Freitas CM, Czeresnia D. Promoção da saúde. 1.ed. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2003.
4. Jekel JF. Epidemiologia, bioestatística e medicina preventiva. 2.ed. São Paulo: Artmed; 2005.
5. Litvoc J, Brito FC. Envelhecimento – prevenção e promoção da saúde. 1.ed. Atheneu, 2004.
6. Takei EH, Humberg L, Maluf DP. Drogas – prevenção e tratamento. 1.ed. São Paulo: Cla; 2002.

CAPÍTULO 5

Semiologia farmacêutica

INTRODUÇÃO

Há 2.500 anos, Hipócrates introduziu a anamnese como etapa inicial do exame médico. Com ela nasceu a observação clínica, compreendendo a história da doença que leva uma pessoa a procurar o médico e o exame físico do paciente em seus mínimos detalhes, em busca de dados para a elaboração do diagnóstico e do prognóstico. A escola hipocrática deu início à transformação da medicina mágica, que prevalecia até então, na medicina racional de nossos dias.

O termo semiologia foi criado por Ferdinand Saussure (1857-1913) para indicar a ciência geral dos signos, em que a língua é um sistema de signos que exprimem ideias e, por isso, é semelhante à escrita, ao alfabeto dos surdos-mudos, aos ritos simbólicos, às formas de cortesia. Saussure estabeleceu a distinção entre "língua" e "fala".

Roland Barthes (1915-1980) definiu a semiologia como tendo "por objeto qualquer sistema de signos (significado), sejam quais forem a sua substância ou os seus limites: as imagens, os gestos, os sons melódicos, os objetos e os complexos dessas substâncias que encontramos nos ritos, nos protocolos ou nos espetáculos constituem, se não 'linguagens', pelo menos sistemas de significação". Barthes mencionou também que "é necessário começar pelas coisas mais importantes e aquelas mais facilmente reconhecíveis. É necessário estudar tudo aquilo que se pode ver, sentir e ouvir" e que "o médico deve examinar cuidadosamente o corpo do paciente e perguntar a respeito das evacuações; estudar a respiração, o suor, a atitude do paciente e a urina".

No âmbito farmacêutico, a utilização da semiologia e da anamnese tem que ser vista com outros olhos, pois o objetivo não é o diagnóstico de patologias, mas a verificação de possíveis reações adversas e problemas relacionados a medicamentos (PRM).

O termo semiologia farmacêutica se refere à utilização dos métodos de semiologia adaptados à prática farmacêutica e voltados à prevenção e a condutas tomadas para problemas relacionados a medicamentos.

ANAMNESE

A definição de anamnese é a informação acerca do princípio e da evolução de uma doença até a primeira observação do médico. A anamnese pretende não só identificar os sintomas de significado clínico que acometem o paciente, mas também detalhes da sua vida.

De maneira geral, o comportamento do paciente, seus sentimentos, conflitos psicológicos e padrões habituais de defesa, seu comportamento perante os médicos ou outros componentes do sistema de saúde são indispensáveis para auxiliar na interpretação ou completar as informações adquiridas com o exame físico ou métodos complementares de diagnóstico.

O conjunto de informações recolhidas que dizem respeito à vida do paciente por meio da anamnese é de grande valor para reconhecer as três dimensões do espaço diagnóstico – o paciente, a moléstia e as circunstâncias.

Limitações da anamnese como método diagnóstico

O ideal seria que o paciente prestasse informações completas, de modo claro, coerente, exato e conciso, sobre a totalidade dos fatos de sua vida que tenham interesse farmacêutico.

Em relação aos sintomas, deveria descrever todos eles, abrangendo de modo completo suas características, inclusive a ordem cronológica com que se instalaram, as modificações evolutivas que sofreram, espontaneamente ou sob a influência de determinados fatores, sejam estes terapêuticos ou não.

Para que o paciente forneça informações com essas características, principalmente quando portador de doença crônica, ele deve possuir um grau satisfatório de inteligência, memória e capacidade adequada de observação e de organização do pensamento, além de saber expressar-se com clareza.

Deficiências importantes na audição ou fonação, diferenças idiomáticas, depressão do estado de consciência, distúrbios mentais e pouca idade constituem exemplos de situações em que as informações podem ser incompletas, não fidedignas ou ausentes.

Determinadas características da educação, da cultura e da personalidade do paciente constituem outras dificuldades na obtenção da anamnese. Expressões utilizadas pelo paciente para relatar certos sintomas ou doenças que o acometem podem ser entendidas pelo médico com significado diferente daquele que, na realidade, o paciente desejou exprimir.

A influência negativa que aspectos peculiares à personalidade dos pacientes pode exercer sobre a anamnese é notória, e eles podem ser incapazes de prestar informações de maneira concisa, sequencial ou organizada. Outros têm dificuldades em verbalizar seus sintomas ou sentimentos, mantendo uma atitude de aparente alheamento durante todo o transcorrer da entrevista. Às vezes demonstram ter dificuldades de memória ou de observação; mesmo quando interrogados sobre assuntos específicos, são incapazes de fornecer as informações solicitadas.

As informações prestadas por familiares do paciente ou pessoas com ele relacionadas também podem ser de grande valor. Essa importância é evidente quando o paciente está incapacitado de prestar informações no momento do exame ou não pode fornecer detalhes sobre o que o acometeu, como episódios de síncope ou crises convulsivas.

Entretanto, essas pessoas às vezes dificultam a obtenção da anamnese, inibindo o paciente de prestar informações ou contestando as informações que este fornece. Por esse motivo, sempre que possível, a anamnese deve ser obtida diretamente do paciente, sem a presença de outras pessoas. Em algumas ocasiões, dados complementares de valor diagnóstico podem ser recolhidos, em seguida, de outros informantes.

É indispensável, para a obtenção de uma anamnese de boa qualidade, a participação do farmacêutico; pois mesmo o paciente dotado dos melhores predicados para informar não é capaz de fornecer uma anamnese completa sem o auxílio ou a orientação do farmacêutico.

Obtenção da anamnese

Princípios básicos:

1. estar sinceramente motivado a ouvir, com atenção, o relato do paciente;
2. evitar interrupções por solicitações que não sejam de natureza urgente (para que o paciente e o farmacêutico não se distraiam e deixem passar informações importantes);
3. dispor de tempo suficiente para ouvir o relato do paciente;
4. observar o comportamento do paciente (nível de inteligência; atitude perante a doença; condições físicas, mentais e socioeconômicas; personalidade e estado emocional);
5. não intervir na narrativa do paciente (somente quando necessário);
6. durante a anamnese, não fazer julgamentos precipitados capazes de considerar como irrelevantes fatos relatados pelo paciente;
7. não discutir com o paciente sobre as opiniões que este emite a respeito de qualquer assunto;
8. saber interrogar o paciente (auxiliá-lo a recordar fatos de sua vida que tenham importância médica);
9. possuir conhecimentos teóricos básicos sobre a fisiopatologia e as manifestações da doença, sua história natural e influências que a modificam;
10. alcançar, ao término da anamnese, os seguintes objetivos relacionados com a obtenção de informações:

- o farmacêutico entendeu o verdadeiro significado das palavras do paciente;
- o paciente compreendeu corretamente o que lhe foi perguntado;
- o farmacêutico conseguiu o máximo de informações possíveis e adquiriu uma noção correta sobre o grau de exatidão destas informações.

Roteiro de perguntas

Entre as vantagens do uso do "roteiro" está a de tornar o aluno mais confiante na obtenção da anamnese, porque diminui a preocupação em deixar de fazer perguntas importantes mesmo quando o paciente se prolon-

ga na descrição de um sintoma e a fase do interrogatório é agilizada, pois a hesitação sobre o que perguntar diminui.

A principal desvantagem decorrente do emprego do "roteiro" durante a história da moléstia atual é o risco de transformar a anamnese em um ato mecânico, privado de conteúdo humano, destinado quase somente a recolher informações sobre a doença em prejuízo das informações referentes ao paciente. Ao se preocupar em apenas fazer perguntas e anotar as respostas, o farmacêutico pode perder a oportunidade de perceber as mensagens não verbais que o paciente transmite.

Entretanto, essas desvantagens são superadas se o "roteiro" for usado de modo adequado, isto é, somente consultado após o paciente haver relatado os fatos da moléstia atual e com finalidade exclusiva de caracterizar de modo mais completo os componentes de determinado sintoma.

História pregressa

Este componente da anamnese se destina a recolher informações de diversos tipos sobre o passado do paciente que não mostrem possuir relação direta ou indireta de causa e efeito com a moléstia atual.

Aqui devem constar dados sobre doenças prévias, traumatismos, gestações e partos, cirurgias, hospitalizações, exames laboratoriais realizados, uso de medicamentos, tabaco, álcool, tóxicos, fatores de risco, imunizações, sono e hábitos alimentares.

Histórico familiar

Com finalidades clínicas, o grau de interesse em dados sobre os antecedentes familiares varia com o paciente que está sendo examinado, mas de uma maneira geral ele sempre existe.

Esse interesse é justificado não só pela importância de identificar moléstias de caráter familiar, transmitidas em decorrência de herança ou de condições ambientais, como também se fundamenta nos conhecimentos que podem ser adquiridos sobre o estado emocional do paciente em relação a essas moléstias. Não é raro ele acreditar que foi acometido pelo que ocorreu em seus familiares ou que isso venha a acontecer no futuro.

Importância da história psicossocial

Muitos dos sintomas que os portadores de processos de natureza orgânica apresentam são devidos ou modificados por fatores sociopsicológicos.

As respostas psicológicas a um determinado processo mórbido dependem de quatro classes de variáveis:

a. a personalidade do paciente e a história de sua vida;
b. a situação socioeconômica atual;
c. características do ambiente físico;
d. o processo patológico em curso.

Tipos de pacientes

Paciente ansioso

Manifestações: inquietude, voz embargada, mãos frias e sudorentas, taquicardia, boca seca. A conversa deve ser baseada em fatos aparentemente sem importância, para diminuir a tensão.

Paciente sugestionável

Muito impressionável. Quando uma doença é divulgada (p. ex., em uma campanha), ele começa a sentir os sintomas. A conversa deve ser cuidadosa para não desencadear ideias erradas. Use a sugestionabilidade para provocar sentimentos positivos e favoráveis.

Paciente hipocondríaco

Queixa-se de diferentes sintomas. Não acredita nos resultados normais dos exames feitos, nos diagnósticos e nem que seus sintomas não sejam graves. O profissional deve ajudar a analisar aspectos da sua vida, como dificuldades familiares e no trabalho, e descartar a possibilidade de interação medicamentosa.

Paciente deprimido

Desinteressado por si mesmo e pelo que está à sua volta, tem tendência a isolar-se, é cabisbaixo, tem os olhos sem brilho e face exprimindo tristeza. Chora facilmente, está desmotivado, tem redução da capacidade de trabalho e perda da vontade de viver. A anamnese ocorre em ritmo lento e frio, é difícil alcançar sintonia. Saber qual o tipo de depressão que o paciente apresenta pode ajudar.

Tipos de depressão

Depressão neurótica: mais frequente, mais intensa à noite; pessoa neurótica desde a infância ou adolescência.

Depressão psicótica: fase depressiva do transtorno bipolar; a principal característica é o fato de surgir inesperadamente.

Depressão endógena: grave, intensa (mais pela manhã); ideias de ruína e autoextermínio, insônia terminal (já acorda com humor deprimido).

Paciente eufórico

Tem humor exaltado; fala e movimenta-se demasiadamente. Sente-se forte e sadio, tem pensamentos rápidos, muda de assunto inesperadamente. Durante a entrevista, ele começa a responder uma questão feita e logo desvia o assunto, podendo haver dificuldade de compreendê-lo.

Paciente hostil

A hostilidade pode ser percebida após as primeiras palavras ou traduzida em respostas e insinuações mal disfarçadas. Situações que determinam esse tipo de comportamento: doenças incuráveis, cirurgias malsucedidas, complicações terapêuticas, etilismo crônico ou uso de tóxicos. O profissional não deve adotar uma posição agressiva, revidando com palavras ou gestos.

Paciente inibido ou tímido

Não encara o profissional, senta-se na beirada da cadeira, fala baixo, é fácil notar que não se sente à vontade. Pacientes pobres e de zona rural costumam ser os mais tímidos ou inibidos.

Esses pacientes tendem a responder às perguntas afirmativamente.

Paciente psicótico

Difícil de ser reconhecido. Principais alterações: confusão mental, alucinações, delírios, desagregação do pensamento, alterações do juízo crítico e de comportamento. Seu mundo é incompreensível.

Paciente em estado grave

Apresenta problemas psicológicos. Não deseja ser perturbado por ninguém. A entrevista deve ser feita com perguntas simples, diretas e objetivas. Sempre deve haver a preocupação de não agravar o sofrimento do paciente.

Na maioria das vezes, esses pacientes apresentam uma ansiedade de grande intensidade.

Paciente com pouca inteligência

Adote uma linguagem mais simples, direta, usando palavras corriqueiras, ordens precisas e curtas e muita paciência, caso contrário o paciente se sente retraído por não entender o farmacêutico.

Paciente surdo-mudo

Geralmente esse paciente é acompanhado por uma pessoa da família que faz o papel de intérprete. A anamnese deve ser resumida aos dados essenciais.

Crianças e adolescentes

A principal qualidade para lidar com a criança é a bondade. Deve-se conquistar sua confiança e simpatia. Já com o adolescente faz-se uma investigação dos antecedentes familiares, pessoais, imunização e ainda investigação sobre alimentação, vida escolar, relação com os pais e irmãos e relações sociais, sempre respeitando a personalidade desses pacientes e sua idade.

Paciente idoso

Precisa sentir que é o centro das atenções e que é respeitado. Deve-se aceitar suas manias e agir com paciência e delicadeza. O paciente deve buscar como referência suas experiências pessoais (pais e avós), introduzindo na relação um comportamento afetivo. A subjetividade é inevitável e necessária, tanto que a entrevista pode adquirir um tom de relacionamento criança-adulto.

EXAME FÍSICO

Esse assunto da semiologia deve ser tratado com muito cuidado dentro da profissão farmacêutica, pois os objetivos dessa prática devem estar inseridos dentro do espírito da atenção farmacêutica e do seguimento farmacoterapêutico de pacientes. Um uso errado desses princípios pode levar o farmacêutico a ser acusado de exercício ilegal da medicina. Todos os exames físicos realizados devem ter uma explicação farmacoterapêutica.

Inspeção

Utilizando o sentido da visão, inicia-se antes mesmo do começo da anamnese. Em geral, é feita diretamente, sem uso de instrumentos, embora ocasionalmente alguns sejam necessários, como lentes de aumento.

Palpação

No Brasil, deve ser evitada essa técnica por parte do farmacêutico. Pode ser executada com a palma das mãos, uni ou bimanual, ou com a ponta dos dedos. Uma modalidade especial de palpação é constituída pela introdução de um ou dois dedos em cavidade. Denominada toque (vaginal, retal), ela faz parte do exame ginecológico e proctológico.

A palpação permite delimitar áreas e observar sua consistência, forma, temperatura, mobilidade, sensibilidade, expansão e vibração, assim como características da pele e anexos.

Percussão

No Brasil, deve ser evitada essa técnica por parte do farmacêutico. É baseada na emissão de sons de uma determinada região, posta a vibrar por meio de batimentos sobre ela. As características do som variam de acordo com a intensidade da percussão e da constituição do corpo que vibra.

O ambiente deve ser silencioso e o paciente colocado em posição adequada para ser percutido, enquanto o examinador deve estar em posição confortável, permitindo-lhe movimentos amplos em várias posições.

Ausculta

Utilizando a audição, o examinador colhe dados preciosos. É exame primordial nos estudos dos sistemas respiratório e circulatório. A ausculta do abdome é muito útil perante a suspeita de abdome agudo ou de condições que provoquem sopros vasculares.

Deve ser executada em ambiente silencioso, utilizando-se hoje em dia somente método indireto, por meio de estetoscópio biauricular aplicado diretamente sobre a pele do examinado. O estetoscópio deve possuir duas

peças: diafragma para sons de alta frequência e a campânula para ruídos de baixa frequência.

Sinais vitais

Os sinais vitais são as medidas quantitativas de temperatura, pulso, respiração e pressão arterial do paciente. Esses sinais encabeçam o relatório escrito e são seguidos pela descrição do aspecto geral. A altura e o peso são também registrados com os sinais vitais do seguinte modo:

Temperatura · Pulso · Frequência respiratória · Pressão arterial · Braço direito · Braço esquerdo · Deitado · Sentado · Em pé · Coxa, quando indicado

Dados antropométricos

Peso quando despido ou vestido, altura e índice de massa corporal (IMC).

Temperatura

As variações da temperatura normal do corpo de uma pessoa para outra não permitem o estabelecimento de uma temperatura normal. Em geral, o nível médio superior da temperatura normal do corpo é de 37°C na boca para pessoas deitadas no leito; e 37,2°C para pessoas em atividade. O nível normal mínimo pode ser 35,8°C na boca. A temperatura retal é em média 1,3°C mais alta que a temperatura oral, e as temperaturas axilares são 1,7°C mais baixas que as orais.

Em todas as pessoas a temperatura corporal apresenta uma variação diária de 0,3°C a 1,5°C. A temperatura é mais baixa durante o sono (das 4h às 6h da manhã) e gradualmente se eleva até o nível mais alto à noite (das 20h às 23h). A ausência dessa variação diurna é anormal.

REGISTRO DOS ACHADOS

Após os exames, os achados devem ser registrados com precisão, clareza e concisão; legibilidade, grafia e gramática devem ser cuidadosamente observadas. Embora padronizadas e universalmente aceitas, abreviações não

são usadas. A data de exame e um registro dos sinais vitais são anotados antes da revisão geral do exame. A inclusão de achados normais depende do tipo de exame procedido e do problema específico em estudo.

Os resultados dos exames físicos podem indicar normalidade ou anormalidade da estrutura anatômica e das funções fisiológicas do paciente. Os achados normais nem sempre excluem a presença de doença ou disfunção. Sintomas e achados laboratoriais anormais podem existir sem sinais físicos concomitantes. Um sinal anormal demonstra a presença de um estado anatômico ou fisiológico anormal e possui importância diagnóstica significativa.

Um sinal, sintoma, fato da anamnese ou achado laboratorial não determinam o diagnóstico. Antes disso, o diagnóstico se baseia em uma cuidadosa correlação e avaliação de toda informação fornecida pela história do paciente, seus sintomas, o exame físico e os dados de laboratório.

SINAIS E SINTOMAS IMPORTANTES EM FARMÁCIA CLÍNICA

Febre

A febre é definida como um estado funcional anormal do sistema de termorregulação. A febre é uma manifestação comum a vários tipos de processos patológicos não apenas infecciosos, mas também de outras naturezas, como traumática, neoplásica, vascular, metabólica e secundária a reações de hipersensibilidade.

Na criança e no idoso, a resposta febril à infecção costuma ser desproporcional à gravidade dela. Febres intermitentes são frequentemente associadas com sudorese noturna profusa (que requer a mudança de vestimenta à noite). Febres de origem medicamentosa são habitualmente do tipo contínuo, havendo nítida descorrelação entre a intensidade dela e o bom estado geral do paciente.

Medicamentos potencialmente causadores de febre

Comumente

Anti-histamínicos, antipsicóticos, penicilinas (por reação de hipersensibilidade), sulfonamidas (por reação de hipersensibilidade).

Ocasionalmente

Vancomicina, iodetos (por reação de hipersensibilidade), cefalosporinas (por reação de hipersensibilidade), cimetidina (por alteração da termorregulação), cocaína e seus derivados (por alteração da termorregulação), estreptoquinase (por efeito pirogênico).

Raramente

Digitais, cloranfenicol, insulinas e tetraciclinas.

Os itens que devem ser inquiridos em toda anamnese de paciente febril são: Como se iniciou a febre? Qual a intensidade (febrícula, moderada ou alta)? Qual a duração da febre (horas, dias, semanas, meses, anos)? Como se deu o término da febre? Quais os horários e a evolução da febre (evolução contínua, intermitente, remitente, recorrente ou héctica)? Qual o local de tomada da temperatura (axilar, sublingual, retal ou inguinal)?

Prurido

Conhecido também como coceira, é um formigamento peculiar ou irritação incômoda da pele que provoca o desejo de coçar a parte afetada. Pode ser local ou generalizado. As causas variam de acordo com idade, sexo, localização, características, evolução e fatores agravantes.

Exemplos de prurido localizado: picadas de insetos, queimadura do sol, parasitas (piolhos). Exemplos de prurido generalizado: urticária, doenças infecciosas (sarampo, catapora), reações alérgicas a alimentos e medicamentos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dalgalarrondo P. Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais. 1.ed. Porto Alegre: Artmed, 2000.
2. Fleming GF, McElnay JC, Hughes CM. Development of a community pharmacy--based model to identify and treat OTC drug abuse/misuse: a pilot study. Pharm World Sci. 2004 Oct;26(5):282-8.
3. Gluud C, Gluud LL. Evidence based diagnostics. BMJ. 2005 Mar;330(7493):724-6.
4. Hasle-Pham E, Arnould B, Spath HM, Follet A, Duru G, Marquis P. Advisory panel: role of clinical, patient-reported outcome and medical-economic studies in the public hospital drug formulary decision-making process: results of a European survey. Health Policy. 2005 Feb;71(2):205-12.

5. Laurentys-Medeiros J, López M. Semiologia médica – as bases do diagnóstico clínico. 5.ed. São Paulo: Revinter; 2004.
6. Leal S, Glover JJ, Herrier RN, Felix A. Improving quality of care in diabetes through a comprehensive pharmacist-based disease management program. Diabetes Care. 2004 Dec;27(12):2983-4.
7. Machado ELG. Propedêutica e semiologia em cardiologia. 1.ed. São Paulo: Atheneu; 2004.
8. MacLaughlin EJ, MacLaughlin AA, Snella KA, Winston TS, Fike DS, Raehl CR. Osteoporosis screening and education in community pharmacies using a team approach. Pharmacotherapy. 2005 Mar;25(3):379-86.
9. McLean WM, MacKeigan LD. When does pharmaceutical care impact health outcomes? A comparison of community pharmacy-based studies of pharmaceutical care for patients with asthma. Ann Pharmacother. 2005 Apr;39(4):625-31.
10. Porto CC. Semiologia médica. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.
11. Potter P. Semiologia em enfermagem. 4. ed. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso; 2002.

CAPÍTULO 6

Seguimento farmacoterapêutico de pacientes

INTRODUÇÃO

O processo de seguimento farmacoterapêutico de um paciente é a principal atividade de atenção farmacêutica. Esse processo é composto de três fases principais, que serão discutidas neste capítulo: anamnese farmacêutica, interpretação de dados e processo de orientação.

O farmacêutico que deseja acompanhar os pacientes submetidos à farmacoterapia deverá possuir as habilidades e os conhecimentos necessários para sua execução.

A principal ferramenta de trabalho do farmacêutico no seguimento farmacoterapêutico é a informação (de drogas, da patologia envolvida e especificidade do paciente). O seguimento de pacientes pode ser realizado tanto no âmbito ambulatorial como em hospitais, farmácias públicas e no domicílio do paciente (*home care*).

Seguir um paciente significa acompanhá-lo; portanto, o trabalho de seguimento envolve documentação, consultas de retorno nos casos ambulatoriais e vínculo profissional farmacêutico-paciente, que só se concretiza com confiança mútua adquirida ao longo do tempo.

INFORMAÇÕES IMPORTANTES PARA O FARMACÊUTICO

Para o paciente internado utiliza-se o prontuário médico, que contém os seguintes dados:

- dados do paciente;
- formulário de consentimento;
- prescrição médica;
- controles diversos (PA, temperatura, ingestão hídrica, diurese etc.);
- dados laboratoriais;
- procedimentos diagnósticos;
- consultas e interconsultas;
- registros do centro cirúrgico;
- história clínica e exames físicos;
- registro da administração de medicamentos;
- diversos (p. ex., registro da sala de emergência).

Para o paciente da farmácia comunitária ou ambulatorial, o farmacêutico deverá buscar as informações necessárias por meio da anamnese farmacêutica realizada em uma consulta, visando traçar um histórico de uso de medicamentos.

Após obter as informações necessárias, o farmacêutico interpretará os dados colhidos e partirá para o processo de orientação farmacêutica.

O farmacêutico da farmácia de dispensação é o último e, no caso dos medicamentos de venda livre, o único integrante dos profissionais de saúde que está em contato com o paciente antes que este tome a decisão de consumir os medicamentos; daí a sua responsabilidade ética e profissional.

O preenchimento da ficha farmacoterapêutica e o acompanhamento do paciente permitem relacionar os problemas deste com a administração dos medicamentos. É possível que um medicamento seja responsável pelo aparecimento de determinados sintomas ou patologias, ou ainda a causa de uma complicação da enfermidade. A análise do perfil farmacoterapêutico poderá permitir ao profissional adverti-lo.

Ele também poderá coletar dados para documentar as reações adversas a medicamentos, que podem ser a causa da hospitalização dos pacientes em 5% dos casos. Alguns autores afirmam que 27% das enfermidades não cirúrgicas que levam a internações apresentam problemas com os medicamentos: reações adversas, interações, utilização errada, tratamento inadequado etc. Outros autores encontraram uma porcentagem maior (42%) de reações adversas nas internações de pacientes psiquiátricos. Estes resultados não são tão surpreendentes levando em conta a constatação de que pacientes hospitalizados utilizam, em média, seis medicamentos no mês anterior à sua internação.

É possível ter o registro das reações adversas a medicamentos (RAM) anteriores, como ototoxicidade produzida por aminoglicosídeos, acidez ou ardor estomacal ocasionado por algum anti-inflamatório não esteroidal ou hipersensibilidade a algum medicamento. O conhecimento dessas RAM ajuda a preveni-las.

A consulta farmacêutica deve ser realizada em local privativo, que pode ser chamado de consultório farmacêutico ou consultório de orientação farmacêutica. Esse consultório deve oferecer algumas características básicas, como ambiente tranquilo, mesas e cadeiras confortáveis para o paciente e o acompanhante, microcomputador (com unidade de CD-ROM e acesso à internet) para arquivamento de fichas farmacoterapêuticas dos pacientes e informações sobre drogas e patologias.

Outra característica do consultório farmacêutico envolve a decoração singela, pois o excesso de adereços, como quadros ou figuras, pode desviar a atenção do paciente no processo de orientação. No caso de executar o seguimento dos pacientes com base em fichas manuscritas, é importante dispor de arquivo com chave para garantir a confidencialidade das informações.

Sempre que possível, as consultas devem ser previamente agendadas, sobretudo nos casos de acompanhamento de patologias crônicas, como hipertensão e diabetes.

Antes de iniciar um programa de acompanhamento de pacientes, é importante definir aqueles que serão acompanhados e que devem ser selecionados com base no projeto apresentado nos capítulos anteriores.

A primeira etapa do processo de anamnese farmacêutica envolve a apresentação do farmacêutico e os motivos do acompanhamento, sempre lembrando-se na primeira consulta de solicitar a autorização por escrito do paciente para evitar contratempos judiciais no futuro, como ocorre em outros países, como os Estados Unidos, onde é frequente o paciente alegar constrangimento ilegal.

O propósito da entrevista deve ser esclarecido mostrando ao paciente que esta consulta não tem o caráter de diagnóstico médico e sim de traçar um histórico de uso de medicamentos para garantir segurança e aumento de eficácia dos tratamentos farmacológicos.

Determinadas condutas, como sempre se referir ao paciente como senhor/senhora e pelo nome, são fundamentais para estabelecer uma relação de cordialidade e educação, o que culminará no estabelecimento de um elo de confiança com o paciente.

Durante o processo de anamnese e orientação, a linguagem deve ser sempre clara e adaptada ao nível cultural e educacional do paciente. As questões em aberto devem ser esclarecidas e o paciente deve ter tempo de respondê-las e não ser interrompido, salvo se o assunto estiver sendo demasiadamente desviado do foco principal da consulta.

O tom de voz deve ser ajustado conforme as necessidades do paciente. Por exemplo, um indivíduo idoso pode ter dificuldades auditivas, o que obrigará o farmacêutico a elevar o tom. Se o paciente não estiver colaborando, dando respostas lacônicas, é importante procurar obter o *feedback* dele.

A consulta sempre deve ser dirigida dos tópicos gerais para os específicos, lembrando-se sempre de anotar as informações e orientações mais importantes e passá-las ao paciente ao final da entrevista, que deve ser encerrada com um agradecimento pela atenção e, se for o caso, marcação de uma nova consulta para a continuação do processo de seguimento farmacoterapêutico.

Um assunto que vem sendo discutido em vários países diz respeito à cobrança de honorários por esse processo de seguimento. Nos Estados Unidos, temos relatos de planos de reembolso efetuados por empresas de medicina de grupo para farmacêuticos que acompanham seus pacientes. Em países como o Brasil e outros da América Latina, as empresas e os pacientes não têm o hábito de arcar com o custo do acompanhamento, porém essa realidade parece estar mudando com o rápido processo de globalização pelo qual o mundo está passando e a abertura dos mercados de saúde a empresas norte-americanas acostumadas a trabalhar dentro de princípios de atenção farmacêutica, fato que tem reduzido os custos de saúde. Entretanto, em países que não cobram pelo processo de seguimento farmacoterapêutico, os farmacêuticos conseguem ganhos indiretos, como fidelidade de seus pacientes e consequente incremento de faturamento de suas farmácias.

CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DE PACIENTES

Normalmente, os farmacêuticos não têm tempo e oportunidade de entrevistar e fazer o seguimento farmacoterapêutico de todos os pacientes que vão à farmácia ou passam pelo ambulatório. É comum que o farmacêutico, em uma rápida verificação dos medicamentos consumidos pelo paciente e em uma breve conversa, dimensione as necessidades de acompanhamen-

to dele. Isso permite fazer uma seleção inicial dos pacientes que possam exigir um acompanhamento mais minucioso. Para a seleção, pode-se utilizar diferentes critérios, que incluem os pacientes que:

1. apresentam sinais ou sintomas que sugerem problemas relacionados com os medicamentos: reações adversas a medicamentos ou resposta terapêutica inadequada;
2. recebem medicamentos com uma estreita margem entre a ação terapêutica e a tóxica e que podem exigir a monitoração da concentração no sangue (p. ex., fenobarbital, metotrexato);
3. consomem muitos medicamentos (polifarmacoterapia) ou padecem de várias enfermidades;
4. passam por tratamento psiquiátrico ou são idosos, de modo que recebem um grande número de medicamentos e frequentemente apresentam problemas relacionados com a medicação.

DADOS A SEREM OBTIDOS EM UMA ENTREVISTA DE HISTÓRICO DE USO DE MEDICAÇÕES

Para iniciar o processo de anamnese farmacêutica (Quadros 6.1 e 6.2), as seguintes informações devem ser obtidas do paciente e anotadas nas chamadas fichas farmacoterapêuticas, que podem ser manuscritas ou digitadas.

Para fins de organização, as perguntas devem ser formuladas em blocos de questões, iniciando-se sempre pelas informações demográficas, sociais e dietéticas do paciente, obtendo também dados de histórico de patologias, bem como suas queixas e de seus familiares. Essas informações permitem ao farmacêutico verificar os riscos aos quais o paciente está suscetível, pois muitas vezes a profissão, o tipo de residência e o estilo de vida do paciente acabam por interferir no resultado da terapêutica, quase sempre negativamente.

Quadro 6.1 Processo de anamnese farmacêutica

1.	Apresentar-se ao paciente
2.	Manter a privacidade
3.	Fazer o paciente sentir-se confortável
4.	Comunicar-se no nível dos olhos ou abaixo
5.	Remover possíveis distrações
6.	Esclarecer o propósito da entrevista
7.	Obter a permissão do paciente para a entrevista
8.	Verificar o nome do paciente e a pronúncia correta
9.	Manter contato visual com o paciente

Quadro 6.2 Habilidades de orientação

1.	Providenciar instruções claras
2.	Utilizar vocabulário compatível com o paciente
3.	Dar tempo ao paciente para responder as questões
4.	Escutar o paciente e não interrompê-lo
5.	Discutir um tópico de cada vez
6.	Dirigir a entrevista dos tópicos gerais para os específicos
7.	Formular questões simples
8.	Obter o *feedback* do paciente
9.	Cuidar da postura, entonação e afetuosidade da voz
10.	Responder as questões do paciente
11.	Resumir suas explicações
12.	Fechar a entrevista

É importante na anamnese anotar os dados de origem étnica do paciente, pois muitas drogas apresentam diferença de atividade em função dessas variáveis. Por exemplo, os inibidores de enzima conversora de angiotensina apresentam uma menor eficiência anti-hipertensiva em pacientes negros. Sabemos também que as drogas agem de modo distinto em pacientes de sexos diferentes, principalmente as de natureza hormonal e as que sofrem alterações de metabolismo por conta dos hormônios. As pacientes do sexo feminino apresentam maior incidência de reações adversas em comparação aos do sexo masculino. Tais fatos justificam anotar a raça e o sexo do paciente.

A seguir, são efetuadas questões relativas a medicamentos utilizados atualmente e prescritos por médicos e dentistas, aos prescritos no passado

e aos sem prescrição utilizados atualmente e no passado. Nessas questões, deve-se sempre procurar traçar as indicações sob o prisma do paciente para observar o seu grau de entendimento sobre o uso de medicamentos e os motivos que levaram à interrupção quando esta veio a acontecer. A marca comercial também deve ser sempre anotada em razão de possíveis variações em sua eficiência terapêutica.

Após as questões sobre os medicamentos, devem ser anotados os dados do histórico de alergias do paciente, que podem direcionar a seleção de drogas mais seguras para serem utilizadas por ele, assim como os dados do *compliance* do paciente (palavra inglesa que pode ser traduzida como adesão ao tratamento).

Informações demográficas:

- Idade.
- Peso e altura.
- Raça e origem étnica.
- Residência.
- Educação.
- Ocupação.

Informações dietéticas:

- Restrição dietética.
- Uso de suplementos alimentares.
- Uso de estimulantes ou supressores do apetite.

Hábitos sociais:

- Uso de tabaco.
- Uso de álcool.
- Uso de drogas ilícitas.

Histórico de patologias e queixas do paciente.

Histórico de patologias dos familiares do paciente.

Prescrição atual de medicamentos:

- Nome e descrição.
- Dosagem.
- Esquema posológico.
- Indicações.
- Data de início da medicação.
- Resultado da terapia.

Medicações prescritas no passado:

- Nome e descrição.

- Dosagem.
- Esquema posológico.
- Indicações.
- Data de início da medicação.
- Data de término da medicação.
- Razão de parada da medicação.
- Resultado da terapia.

Uso atual de medicamentos sem prescrição:

- Nome e descrição.
- Dosagem.
- Esquema posológico.
- Indicações.
- Data de início da medicação.
- Resultado da terapia.

Uso no passado de medicamentos sem prescrição:

- Nome e descrição.
- Dosagem.
- Esquema posológico.
- Indicações.
- Data de início da medicação.
- Data de término da medicação.
- Razão de parada da medicação.
- Resultado da terapia.

Histórico de alergias:

- Nome e descrição do agente causador.
- Dosagem.
- Data e descrição da reação.
- Maneira pela qual a alergia foi tratada.

***Compliance* (adesão).**

EXAMES LABORATORIAIS E DIAGNÓSTICOS

Para o perfeito desenvolvimento do seguimento farmacoterapêutico pelo profissional farmacêutico, é necessário utilizar os conhecimentos da área de análises clínicas, que sem dúvida alguma são mais fáceis de serem utilizados por profissionais que se habilitaram nessa especialidade.

São esses exames que, na maioria das vezes, permitem acompanhar a resposta ao tratamento farmacoterapêutico, auxiliando também na correção de dosagem e posologia e até na troca das medicações. Esses exames podem ser divididos para efeitos práticos em sistemas orgânicos, como os listados a seguir:

- sistema cardiovascular;
- sistema endócrino;
- sistema gastrintestinal;
- sistema hematológico;
- sistema imunológico;
- doenças infecciosas;
- sistema neurológico;
- acompanhamento nutricional;
- sistema renal;
- sistema respiratório.

PLANEJAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO

Após a fase de anamnese farmacêutica, começa a interpretação dos dados levantados, representada pelo planejamento farmacoterapêutico, que é o centro do processo de tomada de decisão.

O planejamento eficaz facilita a seleção apropriada do medicamento correto e sua dosagem e posologia, estruturando a monitoração do paciente em relação à resposta da terapia. Esse plano terapêutico consiste em identificação, priorização e seleção das alternativas terapêuticas para cada paciente.

O sucesso desse planejamento requer do farmacêutico conhecimentos de farmacoterapia, patologia humana, avaliação física e exames laboratoriais e diagnósticos.

Passos do planejamento farmacoterapêutico

Identificação do problema

- Identificação de parâmetros objetivos (peso, altura, sinais vitais, parâmetros bioquímicos, hemograma, urinálise etc.).

- Identificação de parâmetros subjetivos (ansiedade, depressão, fadiga, insônia, dor de cabeça, náusea, dores gerais).
- Agrupamento desses parâmetros.
- Avaliação e determinação dos problemas específicos do paciente.

Priorização do problema:

- Identificação de problemas ativos.
- Identificação de problemas inativos.
- Classificação (ranking) dos problemas.

Seleção de regimes terapêuticos específicos:

- Listagem das opções terapêuticas.
- Eliminação de drogas incompatíveis com o perfil ou quadro do paciente.
- Seleção de dosagem, via e duração da terapia.
- Identificação de regimes terapêuticos alternativos.
- Planejamento da monitoração.
- Monitoração e modificações necessárias dos protocolos.

COMPONENTES DA APRESENTAÇÃO DE UM CASO CLÍNICO

1. Informações gerais e queixa principal

J.S. é um paciente do sexo masculino, de 35 anos de idade, branco, piloto de avião comercial, que procurou seu médico em 1º de maio de 2016 com uma queixa principal: "eu tive uma dor abdominal forte e queimação estomacal".

2. História da doença presente

J.S. se queixa de uma dor abdominal forte seguida por uma intensa pirose, que se iniciou no dia anterior e piorou nas últimas horas. Ele relata que não dormiu à noite por conta da dor. Ele iniciara um tratamento com diclofenaco sódico um mês antes em razão de um problema ortopédico no membro inferior direito, advindo de uma lesão adquirida em um jogo de futebol. Não está tomando nenhuma outra medicação e relata que sua dieta é baseada em lanches rápidos e produtos industrializados. Considera-se uma pessoa estressada pela sua própria profissão.

3. Histórico médico passado

J.S. fraturou o úmero com nove anos de idade e passou por uma tonsilectomia (retirada das amígdalas palatinas) aos doze anos.

4. Histórico familiar

Seu pai e sua mãe, aos 59 e 55 anos, respectivamente, estão saudáveis; ele recentemente teve diagnosticada uma hipertensão arterial. Ele possui dois irmãos com 32 e 28 anos, todos vivos e bem.

5. Histórico social

J.S. relata que é fumante e consome um maço de cigarros por dia nos últimos quatorze anos. Ele relata não ingerir bebidas alcoólicas nem usar drogas de abuso.

6. Exame físico

J.S. é uma pessoa com boa desenvoltura. Seus sinais vitais indicam pressão arterial de 128/72 mmHg, frequência cardíaca de 88 bpm, frequência respiratória de 10 respirações por minuto, temperatura corporal de 36,5°C. Possui 1,80 metro de altura e 72 kg de massa corporal. Uma endoscopia gástrica demonstrou erosões leves na parede do antro estomacal.

7. Exames laboratoriais

Eletrólitos séricos: Na 140 mEq/L; Cl 108 mEq/L; K 4,2 mEq/L e CO_2 26 mEq/L

Ureia sanguínea: 10 mg/dL

Creatinina sérica: 1,1 mg/dL

Hemoglobina: 14 g/dL

Urinálise: normal

8. Lista de problemas e planos iniciais

Problema 1 – Gastrite: provavelmente relacionada a medicamentos. Descontinuar o diclofenaco sódico e evitar medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais inibidores da COX inespecíficos. Considerar o uso de antagonista de H_2 se a dor e a pirose persistirem. Considerar a utilização de inibidores de bomba de próton se o quadro clínico não melhorar.

Problema 2 – Lesão ortopédica. Iniciar com anti-inflamatório não esteroidal inibidor específico da COX-2, como celecoxib, meloxicam ou outros, conforme posologia discutida com o médico do paciente. Alternativas incluem o uso de corticosteroides.

Problema 3 – Fumante de tabaco. Aconselhar sobre as consequências do fumo e a opção da desistência do hábito.

Problema 4 – Hábitos dietéticos. Alteração de hábitos e acompanhamento de nutricionista.

Problema 5 – Situação da fratura do úmero. Problema inativo.

Problema 6 – Situação da tonsilectomia. Problema inativo.

MÉTODO DÁDER

O método Dáder de seguimento farmacoterapêutico é um instrumento de avaliação da farmacoterapia disponível para os farmacêuticos que pretendem efetuar seguimento farmacoterapêutico dos seus pacientes tendo em vista a obtenção do maior benefício (efetividade e segurança) da terapêutica.

Na Espanha utiliza-se o seguimento farmacoterapêutico personalizado (SFT), que é a prática profissional em que o farmacêutico se responsabiliza pelas necessidades do paciente relacionadas com os medicamentos. Isto se realiza mediante a detecção, prevenção e resolução de problemas relacionados a medicamentos (PRM). Essa atividade implica um compromisso e deve ser realizada de forma continuada, sistematizada e documentada, em colaboração com o próprio paciente e com os demais profissionais de saúde, com a finalidade de alcançar resultados concretos que melhorem a qualidade de vida do paciente.

O método Dáder de SFT foi desenvolvido pelo Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica da Universidad de Granada, em 1999, e atualmente é utilizado em vários países.

Problemas relacionados a medicamentos (PRM) são problemas de saúde, entendidos como resultados clínicos negativos, derivados da farmacoterapia e que, produzidos por diversas causas, conduzem à não consecução do objetivo terapêutico ou ao aparecimento de efeitos indesejados.

Esses PRM são de três tipos, relacionados com a necessidade de medicamentos por parte do paciente, sua efetividade ou sua segurança (Tabela 6.1).

Problema de saúde (PS): "qualquer queixa ou observação que o paciente e/ou o médico percebam como um desvio da normalidade, que tem afetado, pode afetar ou afeta a capacidade funcional do paciente".

Intervenção farmacêutica (IF): é definida como a ação do farmacêutico com finalidade de melhorar o resultado clínico dos medicamentos, mediante a modificação da utilização deles. Essa intervenção acontece dentro de um plano de atuação acordado previamente com o paciente.

O método Dáder de SFT tem um procedimento concreto, no qual se elabora um estado de situação objetiva do paciente, do qual logo se derivam as intervenções farmacêuticas correspondentes, em que cada profissional clínico, conjuntamente com o paciente e seu médico, decidem o que fazer em função de seus conhecimentos e as condições particulares que afetam o caso. A grande vantagem do método Dáder é que ele permitiu sistematizar os experimentos e as publicações dos resultados encontrados no processo de atenção farmacêutica.

Tabela 6.1 Classificação de problemas relacionados a medicamentos segundo o Consenso de Granada

NECESSIDADE	
PRM 1	O paciente sofre um problema de saúde em consequência de não receber uma medicação de que necessita.
PRM 2	O paciente sofre um problema de saúde em consequência de receber um medicamento de que não necessita.
EFETIVIDADE	
PRM 3	O paciente sofre um problema de saúde em consequência de uma inefetividade não quantitativa da medicação.
PRM 4	O paciente sofre um problema de saúde em consequência de uma inefetividade quantitativa da medicação.
SEGURANÇA	
PRM 5	O paciente sofre um problema de saúde em consequência de uma insegurança não quantitativa de um medicamento.
PRM 6	O paciente sofre um problema de saúde em consequência de uma insegurança quantitativa de um medicamento.

FATURAMENTO DOS PROCEDIMENTOS DE SEGUIMENTO DE PACIENTES

Com a finalidade de formalizar o reconhecimento dessa atividade farmacêutica e obter retorno financeiro pelos procedimentos realizados, a Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar (SBRAFH), após um grande esforço por parte de sua diretoria, no início dos anos 2000, notificou a Secretaria de Assistência à Saúde (SAS) de que o profissional farmacêutico encontra-se incluído na Tabela de Atividade Profissional do SIA/SUS.

Temos agora os farmacêuticos (código 65) incluídos na referida tabela; porém, essa inclusão é relativa apenas a algumas das atividades reivindicadas pela classe, que se encontram nos grupos 04 e 07. A SBRAFH ainda espera que a Secretaria de Assistência à Saúde crie um novo procedimento específico para as atividades de dispensação e a inclusão do farmacêutico no Programa Saúde da Família e no procedimento de visita domiciliar – AIDS.

A SBRAFH recomenda algumas medidas que devem ser tomadas pelo farmacêutico:

- informar o serviço de saúde em que atua profissionalmente acerca da inclusão do farmacêutico nestes procedimentos;
- integrar-se ao hospital ou unidade de saúde em que trabalha para saber o que tem sido feito em relação a grupos de pacientes em atenção básica, assistência especializada e de alta complexidade;
- inserir-se nas atividades já existentes com outros profissionais;
- criar atividade educativa própria nos grupos já existentes;
- passar a registrar a sua produção em atividades educativas já executadas;
- passar a registrar a sua produção nas consultas/atendimentos aos pacientes individuais na farmácia.

Tendo em mente essas recomendações, descreveremos agora um exemplo prático de uma seção de farmácia, ainda sem atenção farmacêutica, com faturamento para o procedimento de atendimento a pacientes de ambulatório (dispensação ambulatorial) e por tratar-se de uma unidade hospitalar especializada, incluída no atendimento de alta complexidade:

1. O setor de dispensação ambulatorial identifica em formulário da instituição ou do serviço ou em outro qualquer o número de atendimentos realizados em um determinado período;
2. os períodos de faturamento dentro de um mesmo mês, válidos para o SUS, são de 01 a 15 e de 16 a 30/31;
3. se o atendimento for elevado e não possibilitar a identificação dos pacientes manualmente e se o serviço estiver informatizado, o serviço de informática da unidade hospitalar retira do sistema o número de atendimentos realizados;
4. após o levantamento realizado e quantificado, encaminhar os dados ao setor de documentação e estatística ou ao correspondente da sua unidade hospitalar;
5. neste setor, os dados recebidos, após conferência, alimentam o Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA), em que se encontra o Boletim de Produção Ambulatorial (BPA), programa do SUS utilizado para o levantamento de todos os procedimentos de ambulatório;
6. agora encaminham-se todos os dados levantados de um determinado período ao setor de faturamento da divisão de planejamento da instituição ou ao correspondente da sua unidade hospitalar.

Assim, tem-se o faturamento do procedimento referido anteriormente, que será recebido pela instituição junto com os demais procedimentos de ambulatório.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anderson S. The state of the world's pharmacy: a portrait of the pharmacy profession. J Interprof Care. 2002 Nov;16(4):391-404.
2. Aparasu RR. The quality of pharmaceutical care in the elderly. S D J Med. 2004 Nov;57(11):489-90.
3. Carroll NV. Do community pharmacists influence prescribing? J Am Pharm Assoc (Wash). 2003 Sep-Oct;43(5):612-21.
4. De Gier JJ. Clinical pharmacy in primary care and community pharmacy. Pharmacotherapy. 2000 Oct;20(10 Pt 2):278S-81S.
5. Dessing RP. Ethics applied to pharmacy practice. Pharm World Sci. 2000 Feb;22(1):10-6.
6. Hepler CD. Clinical pharmacy, pharmaceutical care, and the quality of drug therapy. Pharmacotherapy. 2004 Nov;24(11):1491-8.

7. Kheir NM. Health-related quality of life measurement in pharmaceutical care. Targeting an outcome that matters. Pharm World Sci. 2004 Jun;26(3):125-8.
8. Laupacis A. Seeking value in pharmaceutical care: balancing quality, access and efficiency. Health Pap. 2004;4(3):60-6.
9. Nichols-English G, Poirier S. Optimizing adherence to pharmaceutical care plans. J Am Pharm Assoc (Wash). 2000 Jul-Aug;40(4):475-85.
10. Seguimento farmacoterâpeutico personalizado. Disponível em: URL: http://www.dicaf.es/casos/casos.asp.
11. Silcock J, Raybor DK, Petty D. The organisation and development of primary care pharmacy in the United Kingdom. Health Policy. 2004 Feb;67(2):207-14.
12. Tietze K. A clinical skills for pharmacists. St Louis: Mosby; 1999.
13. Van Mil JM, Westerlund LO. Drug-related problem classification systems. Ann Pharmacother. 2004 May;38(5):859-67.

CAPÍTULO 7

Reações adversas a medicamentos (RAM)

INTRODUÇÃO

Após o procedimento de anamnese farmacêutica, é importante detectar, diagnosticar, tratar, se for o caso, e prevenir possíveis RAM. Quando se administra um medicamento, além dos efeitos terapêuticos úteis, podem ser observados certos efeitos indesejados em algumas pessoas. Eles podem ser leves, porém, às vezes, talvez ocasionem até a morte do paciente.

Estudos epidemiológicos de reações adversas a medicamentos têm ajudado na avaliação da magnitude do problema, calculando a taxa de reações a cada droga individualmente, e na caracterização de alguns determinantes dos efeitos adversos destas.

Pacientes recebem em média dez diferentes drogas durante cada hospitalização. Quanto mais drogas o paciente recebe, maior a possibilidade de haver um aumento correspondente na incidência das reações adversas. Quando o paciente recebe mais de seis drogas diferentes durante a hospitalização, a probabilidade de ocorrer reações adversas é de cerca de 5%, mas, se mais de 15 drogas forem administradas, a probabilidade aumenta para 40%. Retrospectivamente, a análise de pacientes ambulatoriais tem revelado reações adversas em 20%.

A probabilidade de uma doença ser induzida por uma droga é muito grande. Dos pacientes admitidos em um hospital na clínica médica e na pediatria, aqueles internados por doenças causadas por medicamentos variam de 2 a 5%. A proporção caso/fatalidade em pacientes internados varia de 2 a 12%. Além disso, algumas anomalias fetais e neonatais devem-se ao uso de medicamentos durante a gravidez e o parto.

Um pequeno grupo das drogas mais utilizadas é responsável por um número desproporcional de reações. Aspirina® e outros analgésicos, digoxina, anticoagulantes, diuréticos, antimicrobianos, esteroides, antineoplásicos e hipoglicemiantes orais são responsáveis por 90% das reações, embora as drogas envolvidas difiram entre pacientes hospitalizados e ambulatoriais. Estima-se que o custo da morbidade e da mortalidade relacionadas a drogas no paciente ambulatorial atinja a faixa de US$ 30 bilhões a US$ 130 bilhões por ano nos EUA.

DEFINIÇÃO (OMS)

Reações adversas a medicamentos são acontecimentos nocivos e não intencionais que aparecem com o uso de um medicamento a doses recomendadas normalmente para a profilaxia, o diagnóstico e o tratamento de uma enfermidade.

É importante frisar que não se devem considerar RAM os efeitos adversos que aparecem depois de doses maiores que as habituais (acidentais ou intencionais).

Podem-se classificar as RAM como dependentes do paciente (previsíveis e imprevisíveis) e dependentes do medicamento. As RAM dependentes do paciente e que são previsíveis apresentam como fatores de risco idade, sexo, patologia associada e polifarmácia.

As RAM são mais frequentes nas pessoas idosas. Nesta faixa etária, os processos patológicos são mais graves, levando o médico a utilizar terapêuticas mais agressivas. Além disso, modifica-se a farmacocinética dos processos de absorção, distribuição e biotransformação.

Nas pessoas idosas, a produção de suco gástrico está diminuída, o esvaziamento gástrico é mais lento e a irrigação intestinal está diminuída. Portanto, há uma redução na absorção que depende de transporte ativo.

Além disso, nos idosos o teor de água total e percentual é menor e o teor de tecido adiposo total é maior, o que leva os medicamentos lipossolúveis a depositarem-se nestes locais, prolongando sua meia-vida e seu tempo de ação. Há também menor quantidade de proteínas plasmáticas, aumentando a porção livre da droga. Com o passar da idade, diminuem a irrigação renal, filtração glomerular e secreção tubular ativa e passiva.

No caso de recém-nascidos, o sistema enzimático não tem maturação, ocasionando aumento de toxicidade de substâncias que se inativam por hidroxilação, desaminação e sulfonação. A barreira hematoencefálica possui maior permeabilidade, tornando o sistema nervoso central mais sensível à ação de drogas. O desenvolvimento renal ainda não está completo e, por isso, a filtração é de cerca de 30% da que ocorre no adulto, além de não existir secreção tubular.

Estudos indicam que as mulheres são mais suscetíveis ao aparecimento de RAM. Isso pode estar relacionado com a taxa de estradiol, que interfere no metabolismo de várias drogas.

A existência de patologias anteriores à doença atual pode modificar a resposta aos medicamentos. Por exemplo, pacientes com osteoporose que recebam corticoides podem ter o quadro piorado por inibição de absorção de cálcio e da formação óssea. Além disso, o uso simultâneo de vários medicamentos (chamado de polifarmácia) aumenta o risco de RAM em progressão geométrica.

As RAM imprevisíveis são assim denominadas porque somente se descobre a forma de reação do organismo ao medicamento quando ele é administrado. Ocorrem nos casos que discutiremos a seguir.

Intolerância

Caracteriza-se quando o efeito farmacológico do medicamento apresenta-se com doses inferiores às utilizadas normalmente. Isso indica que as doses habituais produzem efeitos equivalentes às doses excessivas.

Alergia

Essas RAM são mediadas pelo sistema imunológico. É o resultado da sensibilização prévia a um determinado medicamento ou a outra substância de estrutura semelhante. As manifestações de alergia a drogas são numerosas. As reações cutâneas compreendem desde a erupção até a dermatite esfoliativa intensa. As reações dos vasos sanguíneos vão desde a urticária aguda e angiodema até artrite severa. Outras respostas alérgicas que podem ser precipitadas por drogas são a rinite, a asma e inclusive o choque anafilático.

Idiossincrasia

É uma RAM que corresponde a um efeito distinto daquele que o medicamento ocasiona geralmente. Não se relaciona com a dose administrada e não requer sensibilização prévia. Tem-se demonstrado que em alguns casos ela é determinada geneticamente.

As RAM dependentes dos medicamentos são divididas em dependentes do efeito farmacológico, dependentes do efeito tóxico e dependentes de interação medicamentosa.

Muitos medicamentos possuem mais de um efeito farmacológico, porém, de forma geral, somente um deles é indicado como objetivo primário do tratamento e quase todos os demais são considerados efeitos secundários ou indesejáveis dessa droga para essa indicação terapêutica. A RAM pode dever-se ao efeito farmacológico principal ou a um efeito secundário.

Quando a RAM está relacionada com o efeito farmacológico principal, é impossível evitá-la totalmente. Exemplo: bloqueadores beta-adrenérgicos reduzem o volume minuto cardíaco e o fluxo de sangue nas extremidades. Nos dias frios, esse efeito produz mãos e pés frios e nas mulheres pode ocasionar isquemia e cianose nas extremidades, nas orelhas e no nariz.

Quando a RAM se deve a um efeito secundário da droga, muitas vezes é possível evitar, tratar ou minorar seus efeitos. Por exemplo, a imipramina é utilizada como antidepressivo, porém, além dessa ação, possui propriedades anticolinérgicas que provocam secura da boca, dificuldade na micção e visão turva. Esses sintomas aparecem rapidamente, ao passo que o efeito antidepressivo demora vários dias até tornar-se evidente.

Existem outras situações em que a RAM é produzida por uma ação indireta, como no caso de antibióticos de amplo espectro, que podem modificar a flora intestinal e provocar diarreia.

Certos medicamentos ou os produtos do seu metabolismo podem produzir lesões nos tecidos. A capacidade destes de regenerar-se determina, em grande parte, a reversibilidade do efeito. Podem-se classificar os efeitos tóxicos pelo seu modo de ação em locais e sistêmicos. São locais os produzidos na zona do primeiro contato entre o sistema biológico e o medicamento.

ALGUNS TIPOS DE TOXICIDADE SISTÊMICA

Toxicidade hepática

O fígado é sensível à ação tóxica dos medicamentos por dois motivos fundamentais. Por um lado, os medicamentos administrados por via oral passam obrigatoriamente pelo fígado antes de chegar à circulação geral. Por outro lado, por ser o lugar principal do metabolismo, pode originar produtos intermediários reativos capazes de lesioná-lo. Por exemplo, a superdosagem aguda de paracetamol pode produzir necrose hepática, potencialmente fatal. Atribui-se a hepatotoxicidade do paracetamol a um metabólito do medicamento capaz de formar uniões covalentes com os constituintes celulares.

Toxicidade renal

O rim é menos afetado pelos efeitos tóxicos dos medicamentos, já que estes são excretados normalmente na forma de metabólitos inativos, mas sem dúvida existem drogas nefrotóxicas. Por exemplo, o uso prolongado e simultâneo de doses elevadas de paracetamol e de um salicilato pode originar uma nefropatia grave.

Toxicidade hematológica

Muitos medicamentos podem produzir diversas alterações hematológicas. Por exemplo, os anti-inflamatórios derivados da pirazolona podem produzir anemia aplástica e agranulocitose.

Toxicidade neurológica

Muitos medicamentos tóxicos em outras partes do organismo também podem afetar o sistema nervoso. Por exemplo, a intoxicação digitálica pode produzir delírio e alucinações. Os efeitos tóxicos locais e sistêmicos não são excludentes.

A resposta farmacológica a um medicamento pode ser modificada por ação concomitante de certas substâncias não produzidas pelo organismo, outros medicamentos, alimentos ou substâncias tóxicas. Por exemplo, a administração de alguns anti-inflamatórios não esteroidais a pacientes sub-

metidos ao tratamento com anticoagulantes orais pode aumentar o risco de hemorragia. Este efeito é produzido, entre outros motivos, pelo deslocamento dos anticoagulantes de sua união às proteínas plasmáticas, aumentando a fração livre do medicamento ativo.

CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DAS RAM

Gravidade

As RAM podem ser de distintas gravidades e classificam-se em:

- RAM letal: causa a morte do paciente.
- RAM grave: implica o risco de morte ou invalidez permanente ou de duração maior que um dia. Requer a interrupção da administração do medicamento e a consequente administração de um tratamento específico para a RAM provocada.
- RAM de gravidade moderada: causa invalidez transitória (menos de um dia) ou requer tratamento para conter a evolução. Não é necessário interromper a administração do medicamento.
- RAM leve: não produz invalidez, não requer tratamento, não interrompe a administração.

Comprovação

Quando se deseja individualizar um medicamento como causador da RAM, pode-se estabelecer a seguinte classificação:

- RAM comprovada: aparece após a administração do medicamento, desaparece após a suspensão e volta a aparecer quando se retoma a administração do mesmo medicamento. Nos casos em que a RAM for grave, não é aconselhável uma nova administração.
- RAM provável: aparece após a administração do medicamento, desaparece após a suspensão e não se efetua na readministração.
- RAM possível: além da administração do medicamento, existem outras circunstâncias que podem explicar o aparecimento do efeito adverso com probabilidade similar.

- RAM duvidosa: existe outra circunstância mais provável que a administração do medicamento.

ETIOLOGIA

A maior parte das reações adversas a medicamentos pode ser prevenida e estudos recentes com a utilização de um sistema de análise sugerem que o sistema que mais falha está associado a falhas na disseminação de conhecimentos sobre drogas, sua prescrição e sua administração.

A maioria das reações adversas pode ser classificada em dois grupos. O mais frequente resulta em um exagero na ação farmacológica prevista para a droga. O outro vem dos efeitos tóxicos não relacionados com a ação farmacológica da droga. Os efeitos tardios frequentemente são imprevisíveis e graves e nem sempre seu mecanismo é elucidado. Alguns mecanismos não relacionados à ação primária da droga incluem a citotoxicidade direta, iniciação de respostas imunes anormais e perturbação de processos metabólicos em indivíduos com defeitos enzimáticos genéticos.

TOXICIDADE NÃO RELACIONADA À ATIVIDADE FARMACOLÓGICA PRIMÁRIA DA DROGA

Reações citotóxicas

A compreensão das assim chamadas "reações idiossincrásicas" tem aumentado o reconhecimento de que elas ocorrem por ligação irreversível da droga ou de seus metabólitos a macromoléculas teciduais por ligação covalente.

Um exemplo deste tipo de reação é a hepatotoxicidade associada à isoniazida. Essa droga é metabolizada principalmente por acetilação à acetilisoniazida, que é hidrolisada a acetil-hidrazina. Esse mecanismo realizado pelas oxidases de função mista do fígado libera metabólitos reativos que se ligam a macromoléculas hepáticas, causando necrose hepática. A administração conjunta de drogas que aumentam a atividade dessas oxidases, como o fenobarbital ou rifampicina juntamente com isoniazida, resulta na produção anormal de metabólitos reativos, aumentando o risco de dano hepático.

Mecanismos imunológicos

A maioria dos agentes farmacológicos é imunogênica pobre por serem moléculas pequenas e de peso molecular inferior a 2.000. Estimulação da síntese de anticorpos ou sensibilização de linfócitos por uma droga ou seu metabólito usualmente requerem uma ativação *in vivo* e uma ligação covalente a uma proteína, carboidrato ou ácido nucleico.

Exemplos:

1. anemia hemolítica induzida por penicilina;
2. hidralazina e procainamida alteram o material genético das células e ocasionam o lúpus eritematoso;
3. alfametildopa estimula a formação de anticorpos contra os eritrócitos.

TOXICIDADE ASSOCIADA A DEFEITOS ENZIMÁTICOS DETERMINADOS GENETICAMENTE

Pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase desenvolvem anemia hemolítica em resposta à primaquina e a outras drogas que não causam esse efeito em pacientes normais.

DIAGNÓSTICO

As manifestações de doenças induzidas por drogas frequentemente se assemelham a outras doenças e um determinado número de manifestações pode ser produzido por drogas diferentes. O reconhecimento do papel de uma droga ou drogas em uma enfermidade depende de avaliação das possíveis reações adversas a medicamentos em qualquer doença, identificando a relação temporal entre administração da droga e desenvolvimento da enfermidade e em familiaridade com as manifestações comuns das drogas. Foram descritas muitas associações entre drogas em particular e reações específicas, mas sempre há uma "primeira vez" para uma nova associação, de modo que qualquer droga deveria ser suspeita de causar um efeito adverso se a colocação clínica for apropriada.

A enfermidade relacionada com drogas é frequentemente mais fácil de ser reconhecida do que uma enfermidade atribuível a mecanismos imunes ou outros. Por exemplo, efeitos colaterais como arritmias cardíacas em pacientes que recebem digitálicos, hipoglicemia em pacientes que recebem insulina e hemorragias em pacientes que recebem anticoagulantes são relacionados mais prontamente com uma droga específica do que sintomas como febre ou erupção cutânea, que podem ser causados por muitas drogas ou outros fatores.

Uma vez que se suspeita de uma reação adversa, descontinua-se o uso da droga suspeita e observa-se o desaparecimento da reação; presumivelmente, comprova-se uma enfermidade droga-induzida. Pode-se buscar a confirmação da evidência reintroduzindo cautelosamente a droga e observando se a reação reaparece. Porém, isso só deve ser feito se a confirmação for útil na administração futura do paciente e se a tentativa não requer um risco impróprio. Existem reações adversas concentração-dependentes que podem desaparecer ao baixar a dosagem e reaparecer ao elevá-la. Quando a reação é do tipo alérgica, a readministração da droga pode ser perigosa, dado o risco de desenvolvimento de um choque anafilático.

Se o paciente está recebendo muitas drogas quando se suspeita de uma reação adversa, normalmente podem ser identificadas as mais prováveis de serem as responsáveis. Todas as drogas podem ser descontinuadas imediatamente ou, se isso não for prático, elas devem ser interrompidas uma de cada vez, iniciando por aquela mais suspeita e verificando se o paciente melhora.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS NO IDOSO

Os idosos são aqueles que apresentam a maior gama de patologias e recebem o maior número de medicamentos quando comparados a outros grupos de pacientes. Por conta desse fato, não é surpresa que o maior número de reações adversas ocorra nesta faixa etária.

É importante ressaltar que, no idoso, qualquer sinal ou sintoma novo que apareça no paciente pode ser o reflexo de uma reação adversa a algum medicamento que esteja utilizando.

O risco de um idoso sofrer uma reação adversa é maior do que o de um jovem que receba o mesmo tratamento medicamentoso e tenha a mesma patologia.

As pesquisas indicam que, nos EUA, os idosos reportam pelo menos uma reação adversa no período de um ano. A incidência maior aparece em idosos internados. Embora se acredite que o idoso seja mais sensível do que os jovens, isso não é verdadeiro para todas as drogas. Por exemplo, uma consistente diminuição da sensibilidade a drogas que agem nos receptores beta-adrenérgicos tem sido demonstrada no idoso.

As consequências dos efeitos adversos de drogas podem diferir no idoso por causa do aparecimento de várias doenças. Por exemplo, o uso de benzodiazepínicos de meia-vida longa está associado à ocorrência de fraturas de joelho em pacientes idosos; entretanto, isso reflete tanto o risco maior de quedas em razão do uso dessas drogas como o aumento da incidência de osteoporose nos pacientes idosos. Quando prescrito para esses pacientes, deve-se considerar que a função renal destes está provavelmente comprometida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alter BP. Bone marrow failure disorders. Mt Sinai J Med. 1991;58:521-34.
2. Beard K. Adverse reactions as a cause of hospital admissions in the aged. Drugs Aging. 1992;2:356-67.
3. Burnum JF. Preventability of adverse drug reactions (letter). Ann Intern Med. 1976;85:80-1.
4. Chan HL, Stern RS, Arndt KA, Langlois J, Jick SS, Jick H, Walker AM. The incidence of erythema multiforme Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: a population-based study with particular reference to reactions caused by drugs among outpatients. Arch Dermatol. 1990;126:43-7.
5. D'Arcy PF. "Epidemiological aspects of iatrogenic disease". In: D'Arcy PF, Griffin JP (ed.). Iatrogenic diseases. Oxford: Oxford University Press; 1986. p. 29-58.
6. Davies AJ, Harindra V, Mcewan A, Ghose RR. Cardiotoxic effect with convulsions in terfenadine overdose (letter). Br Med J. 1989;298:325.
7. Green DM. Pre-existing conditions, placebo reactions, and "side effects". Ann Intern Med. 1964;60:255-65.
8. Honig PK, Wortham DC, Zamani K, Conner DP, Mullin JC, Cantilena LR. Terfenadine-ketoconazole interaction: pharmacokinetic and electrocardiographic consequences. JAMA. 1993;269:1513-8.
9. Johnson JM, Barash D. A review of postmarketing adverse drug experience reporting requirements. Food Drug Cosmetic Law J. 1991; 46:665-72.

10. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Accreditation manual for hospitals, 1994. Oakbrook Terrace, IL: The Commission; 1993.
11. Karch FE, Smith CL, Kerzner B, Mazzullo JM, Weintraub M, Lasagna L. Adverse drug reactions – a matter of opinion. Clin Pharmacol Ther. 1976;19:489-92.
12. Kessler DA. Introducing MEDWatch: a new approach to reporting medication and device adverse effects and product problems. JAMA. 1993;269:2765-8.
13. Koch KE. "Adverse drug reactions". In: Brown T (ed.). Handbook of institutional pharmacy practice. 3.ed. Bethesda, MD: American Society of Hospital Pharmacists; 1992. p. 279-91.
14. Lakshmanan MC, Hershey CO, Breslau B. Hospital admissions caused by iatrogenic disease. Arch Intern Med. 1986;146:1931-4.
15. Lewis JA. Post-marketing surveillance: how many patients? Trends Pharmacol Sci. 1981;2:93-4.
16. Monahan BP, Ferguson CL, Killeavy ES, Lloyd BK, Troy J, Cantilena Jr. LR. Torsades de pointes occuring in association with terfenadine use. JAMA. 1990;264:2788-90.
17. Nolan L, O'Malley K. Prescribing for the elderly. Part I: sensitivity of the elderly to adverse drug reactions. J Am Geriatr Soc. 1988;36:142-9.
18. Park BK, Pirmohamed M, Kitteringham NR. Idiosyncratic drug reactions: a mechanistic evaluation of risk factors. Br J Clin Pharmacol. 1992;34:377-95.
19. Rawlins MD, Thompson JW. "Mechanisms of adverse drug reactions". In: Davies DM (ed). Textbook of adverse drug reactions. 4.ed. Oxford: Oxford University Press; 1991. p.18-45.
20. Reidenberg MM, Lowenthal DT. Adverse nondrug reactions. N Engl J Med. 1968;279:678-9.
21. Stephens MDB. "Has the patient suffered an ADR? Assessment of drug causality". In: International Drug Surveillance Department, Glaxo Group Research Ltd. Drug safety: a shared responsibility. London: Churchill Livingstone; 1991. p. 47-56.
22. Vincent PC. Drug-induced aplastic anemia and agranulocytosis: incidence and mechanisms. Drugs. 1986;31:52-63.
23. Zimmerman HJ. Hepatoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. New York: Appleton-Century-Crofts; 1978.
24. Wallace Laboratories. Express telegram to physicians. Cranbury, NJ: Wallace Laboratories; August 1, 1994.

CAPÍTULO 8

Interações medicamentosas

Em pacientes graves, idosos e de unidades de terapia intensiva, a prescrição médica envolve diversas drogas. Nestes casos, não raramente os pacientes apresentam insuficiência renal e/ou hepática, que favorece o desencadeamento de inúmeras interações entre os medicamentos, alterando o efeito farmacológico, aumentando a eficácia terapêutica ou provocando reações adversas e nocivas.

As interações entre drogas podem ser significativas se a doença tratada for grave ou potencialmente fatal. A incidência das interações oscila de 3 a 5% nos pacientes que recebem poucos medicamentos e até 20% naqueles que recebem de 10 a 20 drogas.

As interações podem ser classificadas em farmacocinéticas e farmacodinâmicas. As farmacocinéticas são as interações que modificam os parâmetros de absorção, distribuição, metabolismo e excreção.

As interações que modificam a absorção envolvem mecanismos decorrentes de alterações no esvaziamento gástrico, modificações na motilidade gastrintestinal, formação de quelatos e precipitados, interferência no transporte ativo, ruptura de micelas lipídicas, alteração do fluxo sanguíneo portal, efeito de primeira passagem hepático e intestinal, efeito tóxico sobre a mucosa intestinal, alteração de volume e composição (viscosidade das secreções digestivas, papel dos alimentos), efeitos diretos sobre a mucosa, efeito sobre o metabolismo bacteriano do fármaco, alteração na permeabilidade da membrana, efeito do pH na dissolução e ionização de eletrólitos fracos, efeito sobre a biodisponibilidade dos fármacos e efeitos sobre a circulação local.

Como consequências dessas interações, podemos ter aumento na absorção do fármaco, com elevação de seu efeito farmacológico e risco de toxicidade, ou redução na velocidade de absorção do fármaco e repercussão na sua eficácia terapêutica, decorrentes de alterações no pico de concentração plasmática, tempo para atingir o pico de concentração e área sob a curva.

Entre as drogas que podem precipitar esse tipo de interações, podemos citar os antiácidos, antagonistas de receptores H_2 (ranitidina, cimetidina, famotidina), inibidores de bomba de próton (omeprazol, lansoprazol) e modificadores de motilidade digestória (cisaprida, bromoprida, metoclopramida).

As interações que modificam a distribuição de fármacos caracterizam-se pelas alterações no equilíbrio dinâmico na ligação do fármaco às proteínas plasmáticas e na sua concentração livre no sangue responsável pelo efeito farmacológico. Pequenas alterações na fração ligada podem dobrar ou triplicar temporariamente a concentração de droga livre no sangue, aumentando a atividade farmacológica até que o reequilíbrio ocorra. A amplitude desta compensação vai depender da biotransformação da droga e/ou sua eliminação. Quando a droga tiver um grande volume de distribuição e estiver sendo amplamente excretada, o equilíbrio ocorrerá rapidamente.

Nesses casos, os mecanismos são de pouca importância clínica, mas podem ser relevantes se o fármaco não tiver grande distribuição e ocasionar simultaneamente no paciente um comprometimento hepático renal. Além disso, deve-se considerar que a condição do paciente pode influir substancialmente no grau de união dos fármacos às proteínas e, portanto, alterar sua farmacocinética.

Como exemplo desse tipo de interação, podemos citar as que envolvem fenitoína e varfarina, em que a primeira desloca a segunda das proteínas plasmáticas e, consequentemente, o paciente corre o risco de apresentar hemorragias, sendo necessário monitorar suas funções coagulatórias.

As interações que envolvem o metabolismo são consequências do aumento ou da diminuição da velocidade de biotransformação de um ou ambos os fármacos. Elas estão ligadas aos processos de indução ou inibição enzimática de sistemas metabolizadores, que podem acarretar alterações na meia-vida plasmática na sua concentração de equilíbrio no plasma. Podemos ter situações de diminuição da atividade farmacológica (terapêutica e tóxica) por conta da queda do nível plasmático e do aumento da excreção do fármaco, aumento na atividade farmacológica e tóxica (quando o metabó-

lito formado é farmacologicamente ativo), tolerância cruzada entre os fármacos ou, ainda, redução na ligação dos princípios ativos às proteínas plasmáticas, com um aumento na taxa de transformação metabólica.

Como exemplo dessa interação, podemos citar a que ocorre entre fenobarbital e álcool, em que ambos apresentam características indutoras enzimáticas, levando o paciente a um maior risco de apresentar crises convulsivas durante o tratamento com esse medicamento.

As interações ocasionadas pela excreção envolvem as vias de eliminação dos fármacos, como rim, fígado, intestino e pulmão. Os mecanismos que mais se destacam estão relacionados ao efeito de um fármaco sobre a secreção tubular e subsequente excreção do outro; alterações do pH urinário que modificam a eliminação de um dos fármacos; e aumento de volume urinário, que elimina os fármacos filtráveis em maior quantidade. Interações farmacodinâmicas ocorrem no sítio receptor, pré-receptor e pós-receptor, sendo conhecidas como interações agonistas e antagonistas, embora em muitos casos se desconheça o real mecanismo desencadeante da interação.

Em relação aos riscos envolvidos com a ocorrência de interações medicamentosas, podemos dividi-los em cinco níveis diferentes:

- Nível 1: potencialmente grave ou que coloca em risco a vida do paciente, cuja ocorrência tem sido bem suspeitada, estabelecida ou provável em estudos controlados. Quase sempre as interações deste nível contraindicam a associação das drogas envolvidas.
- Nível 2: a interação pode causar deterioração do *status* clínico do paciente; ocorrência suspeitada, estabelecida ou provável em estudos controlados.
- Nível 3: a interação causa efeitos menores; ocorrência suspeitada, estabelecida ou provável em estudos controlados.
- Nível 4: a interação pode causar efeitos de moderados a mais graves; os dados confirmatórios são muito limitados.
- Nível 5: a interação pode causar efeitos de menores a mais graves; a ocorrência é improvável e não está baseada em uma boa evidência de alteração clínica.

Além do nível de significância, as interações podem ser classificadas em tempo de instalação (rápida ou retardada), em nível de gravidade (maior,

moderada ou menor) e em relação à documentação (estabelecida, provável, suspeitada, possível, improvável).

Em termos práticos, a descrição de uma interação medicamentosa deve conter o efeito apresentado, um mecanismo pelo qual ela ocorre, seu gerenciamento, uma discussão de sua importância clínica e a bibliografia a respeito.

Existem no mercado mundial programas e aplicativos para *tablets* e *smartphones* que fornecem essas informações e facilitam o trabalho do farmacêutico. Um exemplo de programa bem elaborado é o norte-americano Facts & Comparisons – Drug Interactions®, além das bases de dados Lexicomp® e Micromedex®.

Na literatura especializada, encontramos drogas que apresentam uma quantidade enorme de interações. Entre elas, podemos citar como exemplo a varfarina, que apresenta 195 tipos diferentes de interações documentadas, sendo 49 de nível 1 e 52 de nível 2; e a cimetidina, que apresenta 178 tipos diferentes de interações documentadas, sendo 2 de nível 1 e 26 de nível 2. Fica clara a importância de prevenirmos, acompanharmos e tratarmos os efeitos dessas interações.

INTERAÇÕES MAIS IMPORTANTES NA PRÁTICA DIÁRIA DO FARMACÊUTICO

Uso concomitante de drogas depressoras do sistema nervoso central (SNC)

Quando forem associadas drogas como analgésicos opiáceos, benzodiazepínicos, antipsicóticos, barbitúricos e álcool, o paciente pode apresentar um aumento da depressão do SNC, depressão respiratória e hipotensão. Como conduta, podemos monitorar a depressão do SNC, a depressão respiratória e a hipotensão.

Associação de antibióticos

Na prática clínica, é muito comum o médico ou o dentista prescreverem associações de antibióticos, que muitas vezes podem ser perigosas ou até inativar seus efeitos antimicrobianos.

Como exemplo, podemos citar a interação entre drogas notadamente nefrotóxicas mesmo sozinhas, como a amicacina, com drogas como a cefalotina, que leva a um possível aumento da nefrotoxicidade, sendo a conduta sugerida a monitorização da função renal e a vigilância da nefrotoxicidade. A mesma amicacina, quando associada à furosemida, possivelmente leva a um aumento da ototoxicidade, que pode conduzir o paciente a uma perda irreversível da acuidade auditiva.

Quando associada ao cloranfenicol, a ampicilina apresenta uma diminuição de efeitos em razão de um mecanismo desconhecido.

Em pacientes que realizaram transplantes de órgãos e necessitam utilizar ciclosporina, é necessário evitar o uso concomitante de medicamentos à base de sulfas, tendo em vista que estas desencadeiam uma diminuição da concentração plasmática da ciclosporina, com diminuição do efeito e potencial risco de rejeição do enxerto.

Outra associação de risco envolve a utilização de aminoglicosídeos com bloqueadores neuromusculares curarizantes (como pancurônio, atracúrio, metocurarina, cisatracúrio e outros). É possível que essa associação provoque um aumento no bloqueio neuromuscular, que pode resultar em depressão respiratória, sendo, dessa forma, necessária uma atenção ao prolongado bloqueio neuromuscular. Essa interação ocorre também quando se utiliza lincomicinas (como a clindamicina).

A associação de drogas penicilínicas (amoxacilina, ampicilina, carbenicilina) com tetraciclinas deve ser evitada, pois relata-se na literatura um possível efeito antagônico, que reduz, dessa forma, a ação antibiótica de ambas as drogas. Também não é recomendada a associação de penicilínicos com macrolídeos (como a eritromicina), pois pode haver aumento ou diminuição de efeito de ambas as drogas, com possível prejuízo terapêutico para o paciente.

A eficácia de contraceptivos orais pode ser reduzida, pois penicilínicos podem suprimir a flora intestinal que fornece enzimas hidrolíticas essenciais para a recirculação êntero-hepática de certos contraceptivos esteroides conjugados. Embora não seja frequentemente reportada, a falência de ação do contraceptivo é possível. Para pacientes que não podem e não querem ter o mínimo risco de gravidez, o uso de uma forma adicional de anticoncepção pode ser considerado durante a terapêutica antibiótica com penicilínicos.

Interações com anticolinérgicos

A associação de drogas anticolinérgicas (atropina, biperideno, ciclopentolato, hioscina) com outras drogas que possuem atividade anticolinérgica secundária (como a clorpromazina e a difenidramina) pode apresentar um efeito aditivo anticolinérgico, sendo necessário diminuir as doses de ambas as drogas. Evite o uso de anticolinérgicos em pacientes com glaucoma.

Interações com drogas anticoagulantes

Sem sombra de dúvida, a varfarina sódica é uma das campeãs de interações medicamentosas. Como resultado dessas interações, quase sempre se tem aumento do efeito anticoagulante e risco de hemorragia. No caso da associação entre varfarina e metronidazol, é necessário reduzir a dose para 50% quando se inicia o uso deste e medir o tempo de protrombina a cada três dias, ajustando a dosagem se necessário.

Quando se associa a varfarina com cimetidina, há um possível aumento do efeito anticoagulante por um período de 7 a 17 dias, tornando-se fundamental monitorar o tempo da protrombina por duas semanas após iniciar o uso da cimetidina e ajustar a dose durante e após a terapia concomitante. Essa interação pode ser evitada usando ranitidina, famotidina, antiácidos e sucralfato.

Encontramos também relatos de interação entre varfarina e corticosteroides, cefalosporinas, fenitoína e amiodarona.

Interações com anticonvulsivantes

Quando anticonvulsivantes (como fenobarbital, ácido valproico, carbamazepina, alprazolan e fenitoína) são associados a antipsicóticos (como clorpromazina e haloperidol), pode haver uma diminuição do efeito anticonvulsivante, com risco de aparecimento de crises epiléticas em pacientes com essa patologia. Um outro risco para essa associação é a depressão aditiva do SNC.

A associação de fenitoína a sulfas pode provocar um aumento do efeito da primeira com risco de toxicidade, tornando-se necessário ajustar a dose de fenitoína. Isso ocorre também com a cimetidina (ranitidina não causa essa reação).

Interações com agentes antiparkinsonianos

A levodopa apresenta cerca de oitenta interações medicamentosas relatadas na literatura, sendo as mais perigosas com inibidores da monoaminoxidase (como fenelzina e tranilcipromina), que ocasionam um perigoso aumento da pressão arterial por conta da inibição de metabolização da levodopa, aumentando a estimulação de receptores dopaminérgicos. Essa associação deve ser evitada.

Interações com agentes antipsicóticos

A clorpromazina, a flufenazina e o haloperidol, quando associados a drogas agonistas adrenérgicas, como adrenalina, noradrenalina e dobutamina, podem provocar grave hipotensão e taquicardia. Se a hipotensão ocorrer, use um simpatomimético alfa-adrenérgico.

Clorpromazina, quando associada à cisaprida, pode ocasionar risco de morte para o paciente, pois causa arritmias graves.

O haloperidol, em conjunto com sais de lítio, pode causar encefalopatias, efeitos extrapiramidais, febre, leucocitose e alterações de consciência; quando essa associação for estritamente necessária, é importante fazer um acompanhamento próximo do paciente, principalmente nas três primeiras semanas. Clorpromazina e flufenazina, quando associadas a drogas anti-hipertensivas (como clonidina, captopril, hidroclorotiazida, enalapril, espironolactona, furosemida, metildopa e propranolol) causam hipotensão aditiva; se o anti-hipertensivo for um betabloqueador, ocorre aumento de seu efeito; a associação de haloperidol à metildopa resulta em maior toxicidade para o primeiro. Essas associações devem ser evitadas.

Interações com agentes betabloqueadores

A associação de drogas betabloqueadoras à clonidina pode resultar em um aumento da pressão arterial (PA), que pode ocasionar um risco de morte para o paciente. Quando se utiliza propranolol com bloqueador de canal de cálcio (como verapamil), pode-se ter um efeito anti-hipertensivo aumentado de ambas as drogas, que leva a um descontrole da PA.

A utilização de propranolol com insulina ou hipoglicemiante oral pode provocar hipoglicemia no paciente em razão do efeito de bloqueio dos re-

ceptores beta-2 localizados no fígado. Esse efeito não se manifesta quando são utilizados bloqueadores betacardiosseletivos (beta-1 bloqueadores) como o atenolol e metoprolol.

Outra situação que pode ocorrer envolve a participação de drogas anti-inflamatórias não esteroidais (AINE) que, inibindo a síntese de prostaglandinas no tecido renal, acabam ocasionando um aumento relativo na pressão arterial do paciente. Esse efeito é menor quando se trata de inibidores de ciclo-oxigenase específicos para COX-2 (como rofecoxib, celecoxib, meloxicam).

Sais de alumínio podem aumentar a taxa de esvaziamento gástrico, levando a uma diminuição na biodisponibilidade oral dos betabloqueadores e, com isso, reduzindo seus efeitos farmacológicos.

Interações com agentes anti-inflamatórios não esteroidais (AINE)

Diclofenaco sódico, quando associado a aminoglicosídeos, pode aumentar a concentração plasmática em crianças prematuras pela redução da taxa de filtração glomerular, aumentando com isso o risco de nefropatia causada por essas drogas. Associado ao lítio, pode ocasionar aumento do nível sérico deste, levando ao risco de intoxicações por este eletrólito.

Piroxican associado à ciclosporina pode aumentar o potencial nefrotóxico de ambas as drogas, sendo importante a monitoração da função renal do paciente.

A prescrição das drogas AINE com anticoagulantes orais pode aumentar o risco de hemorragias dos pacientes.

Interações com agentes anti-inflamatórios esteroidais

Betametasona, quando associada a agentes anticolinesterásicos utilizados na miastenia grave, pode causar uma depressão muscular profunda, sendo o mecanismo desconhecido. Essa interação pode colocar em risco a vida dos pacientes.

Corticoides, em geral prescritos com fenobarbital, podem ocasionar diminuição dos efeitos anti-inflamatórios por conta de um aumento na taxa de metabolização hepática destas drogas.

Dexametasona associada à fenitoína pode provocar uma diminuição nos níveis plasmáticos da segunda, ocasionando risco de o paciente vir a convulsionar quando em terapia antiepiléptica com essa droga.

A associação de corticoides a antiácidos orais à base de alumínio e magnésio pode diminuir o efeito dos primeiros por um mecanismo desconhecido.

As interações descritas neste capítulo servem para ilustrar o risco da prescrição de associações de drogas sem critérios preventivos de interações medicamentosas. O melhor profissional para agir neste campo preventivo é, sem sombra de dúvidas, o farmacêutico, que realizando estas tarefas aumenta a segurança da utilização de medicamentos e evita gastos desnecessários com tratamentos e internações ocasionados pelas interações medicamentosas.

A recomendação que este autor passa aos leitores é verificar 100% das prescrições médicas com associações e sempre procurar atualizar suas bases de dados de consultas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dresser GK, Bailey DG. A basic conceptual and practical overview of interactions with highly prescribed drugs. Can J Clin Pharmacol. 2002;9(4):191-8.
2. Garnett WR. Clinical implications of drug interactions with coxibs. Pharmacotherapy. 2001 Oct;21(10):1223-32.
3. Knobel E. Terapia intensiva. 1.ed. São Paulo: Atheneu; 2002.
4. Kraft WK, Waldman SA. Manufacturer's drug interaction and postmarketing adverse event data: what are appropriate uses? Drug Saf. 2001;24(9):637-43.
5. Kuhlmann J, Muck W. Clinical-pharmacological strategies to assess drug interaction potential during drug development. Drug Saf. 2001;24(10):715-25.
6. Lin JH. Sense and nonsense in the prediction of drug-drug interactions. Curr Drug Metab. 2000 Dec;1(4):305-31.
7. Obach RS. Drug-drug interactions: an important negative attribute in drugs. Drugs Today (Barc). 2003 May;39(5):301-38.
8. Oga S, Basile AC, Carvalho MF. Guia Zanini-Oga de interações medicamentosas. 1.ed. São Paulo: Atheneu; 2002.
9. Paoletti R, Corsini A, Bellosta S. Pharmacological interactions of statins. Atheroscler Suppl. 2002 May;3(1):35-40.
10. Patsalos PN, Froscher W, Pisani F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. Epilepsia. 2002 Apr;43(4):365-85.
11. Prybys KM. Deadly drug interactions in emergency medicine. Emerg Med Clin North Am. 2004 Nov;22(4):845-63.
12. Rodrigues AD, Lin JH. Screening of drug candidates for their drug-drug interaction potential. Curr Opin Chem Biol. 2001 Aug;5(4):396-401.
13. Schein JR. Epidemiology, outcomes research, and drug interactions. Drug Metabol Drug Interact. 1998;14(3):147-58.

14. Shou M. Prediction of pharmacokinetics and drug-drug interactions from in vitro metabolism data. Curr Opin Drug Discov Devel. 2005 Jan;8(1):66-77.
15. Sucar DD. Fundamentos de interações medicamentosas. 1.ed. São Paulo: Lemos; 2003.
16. Zhou Q, Yao TW, Zeng S. Effects of stereochemical aspects on drug interaction in pharmacokinetics. Acta Pharmacol Sin. 2002 May;23(5):385-92.
17. Wittkowsky AK. Drug interactions update: drugs, herbs, and oral anticoagulation. J Thromb Thrombolysis. 2001 Sep;12(1):67-71.

Parte 2

Ferramentas de Farmácia Clínica

CAPÍTULO 9

Farmacovigilância

INTRODUÇÃO

Os medicamentos são substâncias biologicamente ativas, assim, nenhum deles é totalmente inócuo. Sua utilização racional implica definir situações clínicas em que a relação risco-benefício confere um resultado favorável. Por isso, a aprovação do medicamento pelas autoridades sanitárias e a liberação para a comercialização exigem resultados satisfatórios e vários anos de provas em animais de experimentação e em homens.

O uso amplo do medicamento vai estabelecer o alcance definitivo dos riscos (efeitos adversos) e a eficácia terapêutica (benefícios) em suas distintas indicações possíveis. Tais circunstâncias evidenciam a importância de vigiar o comportamento do medicamento após a aprovação do seu uso pela autoridade sanitária.

Possíveis desvios de qualidade de um lote de medicamento que se encontra disponível para comercialização também são alvo das ações de vigilância de medicamentos e geram os famosos alertas, também chamados de *recalls*, que podem ser expedidos pelas indústrias farmacêuticas ou pelas autoridades sanitárias municipais, estaduais ou federal com a finalidade de recolher determinado lote e proteger a população de riscos desnecessários.

CONCEITOS

A OMS define farmacovigilância (1992) como toda atividade que visa a obter, aplicando indicadores sistemáticos, os vínculos de causalidade provável entre medicamentos e reações adversas de uma população. Portanto, a farmacovigilância é o conjunto de métodos, observações e instruções que permitem, durante a etapa de comercialização ou uso amplo do medicamento, detectar RAM e efeitos imprevistos na etapa prévia, de controle e avaliação.

A farmacovigilância colabora para estabelecer o valor terapêutico dos medicamentos, ajuda a prescrever racionalmente com conhecimento dos riscos e benefícios e contribui para formular decisões administrativas adequadas de fiscalização e controle. Os objetivos da farmacovigilância são: 1) identificar e avaliar os efeitos do uso agudo e/ou crônico dos medicamentos na população em geral e/ou subgrupos especiais de pacientes; e 2) detectar, avaliar e controlar as RAM, os efeitos benéficos e a falta de eficácia de um medicamento durante a comercialização.

Em 2002, a OMS definiu farmacovigilância como "a ciência e as atividades relativas a detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou qualquer outro possível problema relacionado com medicamento". Diante dessa nova definição, passa a ser ainda maior a interface entre a farmacovigilância e a atenção farmacêutica.

Em Uppsala, na Suécia, localiza-se o Centro Mundial de Monitoramento de Medicamentos da OMS, que integra os sistemas nacionais de farmacovigilância de vários países, como Argentina, Chile, Venezuela e Colômbia, na América Latina; Espanha e Inglaterra, na Europa; Estados Unidos; e, a partir de 2000, o Brasil. Os meios de comunicação utilizados na rede de farmacovigilância incluem telefone, fax, carta e uma ficha de comunicação, análoga à utilizada pela OMS para a documentação dos efeitos adversos pelos profissionais e disponível para ser enviada on-line no site da Anvisa.

O PAPEL DO FARMACÊUTICO NA FARMACOVIGILÂNCIA

Na atividade de dispensação, o contato do farmacêutico com as pessoas que acorrem à farmácia lhe permite conhecer os medicamentos que consomem (receitados ou não), seu estado de saúde, o problema familiar etc. É

provável que esse contato lhe dê a oportunidade de advertir também certos efeitos imprevistos provocados por um medicamento em algum paciente.

Um efeito imprevisto pode ser uma RAM. Essas circunstâncias permitem que o farmacêutico ocupe um lugar relevante no programa de farmacovigilância. Entre outras atividades que o farmacêutico desenvolve na farmacovigilância, podemos informar os pacientes sobre os cuidados que devem ter com os medicamentos para prevenir as reações adversas, orientar os pacientes a procurarem um farmacêutico ou médico se surgirem reações adversas que não possam suportar, alertar para que se dirijam a um pronto-socorro hospitalar se surgirem reações adversas graves e colaborar com a identificação do medicamento responsável pela reação adversa.

CENTROS DE FARMACOVIGILÂNCIA

As ações de farmacovigilância devem ser integradas e organizadas para que as informações possam ser triadas e analisadas corretamente. Podemos falar em um modelo mundial de farmacovigilância, em que centros municipais, regionais ou estaduais recebem as notificações e as encaminham para centros nacionais que, por sua vez, após análise e tomadas de providências nacionais, remetem-nas para centros mundiais, entre eles o da própria OMS, localizado em Uppsala. A função dos centros de farmacovigilância é coordenar as ações de coleta de notificações e também de busca ativa de possíveis reações adversas, falhas terapêuticas e desvios de qualidade de produtos. Nos Estados Unidos, quem desenvolve esse papel é o Food and Drug Administration (FDA), por meio do programa MedWatch, que recebe notificações, produz alertas e sugere medidas administrativas em relação aos medicamentos e correlatos.

NOTIFICAÇÃO

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil (Anvisa), a notificação é um ato adotado universalmente na farmacovigilância, que consiste na coleta e comunicação de reações indesejadas manifestadas após o uso dos medicamentos. O notificador deverá comunicar não só as suspeitas de reações adversas como também as queixas técnicas relativas ao medicamento.

A área de farmacovigilância da Anvisa disponibiliza desde 2004 os formulários em sua página na internet (<http://www.anvisa.gov.br>) com o objetivo de estimular os profissionais de saúde e as indústrias farmacêuticas a realizar a notificação de suspeita de reação adversa a medicamentos.

Desde fevereiro de 2005, em caráter experimental, farmácias do estado de São Paulo estão habilitadas a receber e notificar todas as reações adversas e desvios de qualidade de medicamentos comercializados no país. Inédito no Brasil, o programa Farmacovigilância Farmácias Notificadoras é uma parceria entre a Anvisa, o Centro de Vigilância Sanitária (CVS) e o Conselho Regional de Farmácia do estado de São Paulo (CRF-SP) e tem como principal objetivo estimular a prática da notificação voluntária por parte do usuário de medicamentos, que poderá procurar as farmácias credenciadas (notificadoras) para relatar eventuais reações inesperadas relacionadas com os medicamentos.

Todos os farmacêuticos que integram o programa participaram de um amplo treinamento, em que receberam informações técnicas da Anvisa e do CVS, assim como orientações gerais de representantes do CRF-SP. Além de assistirem a aulas expositivas sobre farmacovigilância e adversidades de medicamentos e participarem de análises de casos de reações adversas e desvios de qualidade, os farmacêuticos ainda simularam exercícios e situações que pudessem vir a ocorrer durante as notificações do dia a dia.

O programa busca transformar o farmacêutico em um notificador ativo para o sistema de vigilância sanitária, o que fortalece o papel do farmacêutico na farmácia. As notificações serão enviadas ao CRF-SP, que repassará ao Centro de Vigilância Sanitária do estado de São Paulo, onde são feitas todas as análises. Caso haja algum tipo de irregularidade, a Anvisa tomará as providências necessárias, como soltar um alerta ou até mesmo retirar o medicamento do mercado. Após implantação total do projeto-piloto, os instrumentos e metodologias desenvolvidos serão estendidos a todo o estado e, em um segundo momento, a todo o Brasil. Todas as farmácias notificadoras credenciadas poderão ser identificadas pelos consumidores por meio de um selo afixado em local visível nos estabelecimentos. Este programa de grande sucesso após anos de atividade foi descontinuado por ter cumprido seu papel de inserir a prática da farmacovigilância na rotina.

No início dos anos 2010 a ANVISA implantou o programa Notivisa totalmente informatizado e que recebe e processa todas as notificações de farmacovigilância, tecnovigilância e cosmetovigilância.

Esse programa foi fundamental para reforçar a necessidade dos farmacêuticos utilizarem no seu dia a dia a rotina de farmacovigilância que se tornaria obrigatória pela Lei Federal n. 13.021/2014.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: URL: http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/conceito.htm.
2. Barral E. Prospective et santé. The world drug situation (OMS). Genebra: OMS, 1988. p.38-9.
3. Biriell C, Olsson S. O programa de farmacovigilância da OMS. In: Laporte JR, Tognoni G, Rozenfeld S (orgs.). Epidemiologia do medicamento – princípios gerais. São Paulo/Rio de Janeiro: Hucitec/Abrasco. 1989. p. 153-76.
4. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo (CRF-SP). Disponível em: URL: http://www.crfsp.org.br/home/farmacias_paulistas.asp.
5. Ibáñez L, Laporte JR, Carné X. Adverse drug reactions leading to hospital admission. Drug Saf. 1991;6(6):450-9.
6. Inman WHW. Postmarketing surveillance. In: Burley D, Inman WHW (eds.). Therapeutic risk – perception, measurement, management. Chichester: John Willey & Sons; 1988. p.27-33.
7. Langmuir AD. Evolution of the concept of surveillance in the United States. Proceedings of the Royal Society of Medicine. In: Thacker SB, Berkelman RL. Public health surveillance in the United States. Epidemiologic Reviews. 1988;10:164-90.
8. Laporte JR, Arnau JM. A detecção de reações adversas por vigilância intensiva de pacientes hospitalizados. In: Laporte JR, Tognoni G, Rozenfeld S (orgs.). Epidemiologia do medicamento – princípios gerais. São Paulo/Rio de Janeiro: Hucitec/Abrasco; 1989. p.225-33.
9. Naranjo CA, Busto UE. Desarrollo de medicamentos nuevos y regulaciones sobre medicamentos. In: Naranjo CA, Souich P, Busto UE. Métodos en farmacología clínica. Washington: OPAS; 1992. p. 1-16.
10. Organização Mundial da Saúde. Vigilancia farmacologica internacional: función de los centros nacionales. Serie de Informes Tecnicos. Genebra: OMS; 1972. p. 498.
11. Organização Mundial da Saúde. Guía para el establecimiento y funcionamiento de centros de farmacovigilancia. Genebra: OMS; 1997. p. 1-19.
12. Organização Pan-Americana da Saúde. Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS). Termo de referência para a reunião do grupo de trabalho: interface entre atenção farmacêutica e farmacovigilância. Brasília: OPAS/OMS; 2002. Disponível em: URL: http://www.opas.org.br/medicamentos/docs/rn2507.pdf.
13. Rawson NSB, Pearce GL, Inman WHW. Prescription-event monitoring: methodology and recent progress. J Clin Epidemiol. 1990;43(5):509-22.
14. Rozenfeld S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. Cadernos de Saúde Pública. 1998;14(2):237-63.
15. Strom BL. Postmarketing surveillance and other epidemiologic uses of drug prescription data in the United States. Ann Ist Super Sanità. 1991;27(2):235-8.

16. Tilson HH. Pharmacosurveillance: public health monitoring of medication. In: Walperin W, Baker Jr. EL (eds.). Public health surveillance. New York: Van Norstrand Reinhold; 1992. p. 206-29.
17. Tognoni G, Laporte JR. Estudos de utilização de medicamentos e de farmacovigilância. In: Laporte JR, Tognoni G, Rozenfeld S (orgs.). Epidemiologia do medicamento: princípios gerais. São Paulo/Rio de Janeiro: Hucitec/Abrasco; 1989. p. 43-56.

CAPÍTULO 10

Farmacoepidemiologia

INTRODUÇÃO

William Osler observou que "um desejo de utilizar medicamentos talvez seja a grande característica que distingue o homem de outros animais". Farmacoepidemiologia é a aplicação do raciocínio epidemiológico, de métodos e conhecimento no estudo dos usos e efeitos (benéficos e adversos) de drogas em populações humanas. Pesquisas farmacoepidemiológicas examinam a população, as doenças para as quais são usadas drogas e os problemas e benefícios que estes medicamentos podem trazer. Tais pesquisas são críticas para assegurar quais drogas vão ao encontro das necessidades de saúde e são ótimas, eficazes e seguramente usadas.

O termo farmacoepidemiologia apareceu pela primeira vez na literatura médica em um editorial do *British Journal of Medicine* redigido por Lawson, em 1984. Porém, o uso de drogas e vacinas na luta contra doenças humanas já despertava desde o início do século XX o interesse dos epidemiologistas – a prática da farmacoepidemiologia (ou epidemiologia de drogas) não é nova. Esses estudos farmacoepidemiológicos identificaram perigos que não foram previamente reconhecidos de medicamentos e ainda refutaram outros, cujas alegações sobre doenças induzidas por medicamento foram comprovadas como falsas.

A farmacoepidemiologia pode ser definida como o estudo da utilização e dos efeitos de drogas em um grande número de pessoas. Para realizar esse estudo, a farmacoepidemiologia utiliza conhecimentos da farmacologia e da epidemiologia, constituindo-se assim como uma ciência de ponte entre essas duas.

Farmacologia é o estudo do efeito de drogas, enquanto farmacologia clínica é o estudo do efeito de drogas em humanos. Parte da tarefa da farmacologia clínica é prover uma avaliação de benefício e risco para os efeitos de drogas em pacientes. Por meio dos estudos, consegue-se uma estimativa da probabilidade de efeitos benéficos ou adversos em populações, além de outros parâmetros relativos ao uso de drogas. Desse modo, a farmacoepidemiologia pode ser definida como a aplicação de métodos epidemiológicos em assuntos farmacológicos.

Epidemiologia pode ser definida como o estudo da distribuição e de determinantes de doenças em populações. Os estudos epidemiológicos podem ser divididos em dois tipos principais:

1. A epidemiologia descritiva descreve a doença e/ou a exposição e pode consistir em calcular taxas de, por exemplo, incidência e prevalência. Tais estudos não usam grupos de controle e podem gerar somente hipóteses. Estudos de utilização de drogas geralmente pertencem aos estudos descritivos.
2. A epidemiologia analítica inclui dois tipos de estudos: observacionais, como caso-controle e estudos de coorte, e experimentais, que incluiriam testes clínicos, como os testes clínicos randomizados. Os estudos analíticos comparam um grupo exposto com um grupo de controle e normalmente são projetados como hipóteses que testam os estudos.

CONTRIBUIÇÕES DA FARMACOEPIDEMIOLOGIA PARA A SAÚDE PÚBLICA

A farmacovigilância é o processo de identificar e responder sobre assuntos de segurança a respeito de drogas comercializadas e é com base nela que a farmacoepidemiologia foi fundada.

A farmacoepidemiologia é utilizada para garantir a vigilância de drogas na fase de comercialização. Respostas para perguntas de segurança e eficácia de drogas nem sempre podem ser providas, mesmo pelos estudos clínicos mais válidos, complexos e prolongados. Tais respostas só podem ser obtidas por meio de estudos epidemiológicos na fase pós-marketing. Um recente exemplo de tal vigilância foi a descoberta de uma possível associação entre a ocorrência de doença cardíaca valvular com o uso da fenfluramina. Como

resultado, o fabricante em questão concordou em retirar o produto de todo o mercado mundial.

A farmacoepidemiologia também tem o potencial para examinar o impacto dos fatores prescritos, paciente, doença e legislação e de fatores econômicos no uso das drogas. Por exemplo, o uso de múltiplas drogas (polifarmácia) está intimamente ligado à idade. Dentro do grupo de pacientes que recebem mais de cinco itens por prescrição, mais de 50% estão com mais de 65 anos de idade. Na ausência de um registro de doença, podemos calcular a prevalência de uma certa condição por meio dos dados de prescrição.

INDICADORES DE QUALIDADE DAS PRESCRIÇÕES

Além das reações adversas, a farmacoepidemiologia está relacionada com o uso apropriado das drogas. O ensino tradicional nos orienta que a prescrição de um medicamento deve ser necessária, segura, efetiva e econômica.

Há, entretanto, uma variação considerável nas práticas de prescrição. Indicadores de qualidade da prescrição têm sido descritos amplamente e aplicados aos dados de prescrição. Por exemplo, a prescrição de agentes de eficácia questionáveis, como os supressores do apetite, vasodilatadores cerebrais, vasodilatadores periféricos e drogas anti-inflamatórias tópicas, tem sido utilizada como indicador de práticas insatisfatórias de prescrição. Similarmente, uma alta taxa de prescrição de genéricos e a adesão a guias para o tratamento de várias doenças baseadas em evidências científicas têm sido usadas como indicadores de boas práticas de prescrição. Outro indicador é o número de interações medicamentosas encontradas em prescrições médicas e odontológicas, e, quanto menor o número de interações, melhor será a qualidade da prescrição.

O FUTURO DA FARMACOEPIDEMIOLOGIA

Um uso importante em ascensão da farmacoepidemiologia é a redução da incerteza que ronda o lançamento de novas drogas no mercado e sua segurança, que auxilia também nas tomadas de decisão individuais e na definição de políticas públicas sobre o uso racional de medicamentos.

Um maior acesso aos conceitos e métodos farmacoepidemiológicos levará a uma melhora na utilização adequada dos medicamentos por médicos, dentistas e farmacêuticos. A perspectiva de que países ocidentais mantenham sistemas montados de vigilância constante do comércio de medicamentos, especialmente a União Europeia, que está implantando um sistema único de vigilância, torna a farmacoepidemiologia uma ciência aplicada e não simplesmente teórica, como muitas pessoas costumam tratá-la.

A União Europeia precisa pôr em prática um sistema de farmacoepidemiologia que encontre respostas rápidas para aspectos relacionados com a segurança das drogas. A European Medicines Evaluation Agency (EMEA), em particular, deve harmonizar a política de farmacovigilância entre os países europeus, e esta entidade vem administrando os conflitos de interesse entre as agências reguladoras independentes de cada país, com especial interesse no que diz respeito aos registros de drogas.

Mais recentemente a sociedade tem demonstrado maior sensibilidade em relação aos custos dos medicamentos, e técnicas de economia em saúde têm sido utilizadas para avaliar as implicações do custo no uso de drogas. Neste sentido, a farmacoeconomia pode ajudar a prever as implicações econômicas no uso dos medicamentos e em sua comercialização.

Desde a sua introdução, no início da década de 1980, a farmacoepidemiologia está rapidamente envolvendo os diversos segmentos relacionados a comercialização, normatização e definição de diretrizes para o uso racional de medicamentos. Nesses anos, a farmacoepidemiologia tem sido utilizada e aplicada em vários procedimentos e ferramentas de gerenciamento de saúde. Entre as ferramentas, encontramos os estudos de utilização de medicamentos – EUM (*drug utilization research* – DUR), o acompanhamento do risco-benefício dos medicamentos (*risk-benefit assessment of drugs*) e programas de gerenciamento de doenças (*disease management programs*). A seguir, podemos conhecer um pouco mais sobre essas ferramentas, o planejamento e os interessados nessas atividades.

Estudos de utilização de medicamentos:

- Medem o uso de medicamentos na população.
- Analisam os padrões de prescrições dos médicos e dentistas.
- Analisam a adesão dos pacientes aos tratamentos prescritos.
- Gerenciam a qualidade na utilização de medicamentos.

Acompanhamento do risco-benefício dos medicamentos:
- Identifica e valida a segurança das drogas e seus riscos.
- Mede o impacto dos benefícios da utilização de medicamentos na população.
- Fornece a relação risco-benefício das drogas.
- Providencia respostas rápidas aos alertas terapêuticos.
- Implementa ações apropriadas para avaliar o uso correto de medicamentos.

Planejamento estratégico em longo prazo:
- Analisa, quantifica e prediz as necessidades dos sistemas de atenção à saúde.

Programas de gerenciamento de doenças:
- Farmacoeconomia.
- Acompanhamento da qualidade de vida relacionada à saúde.
- Pesquisas de resultados.
- Redes de informações de saúde.

Interessados:
- Políticos.
- Autoridades reguladoras de drogas.
- Indústria.
- Seguradoras de saúde e empresas de medicina de grupo.
- Profissionais de saúde.
- Consumidores.

Para a realização dos estudos de utilização de medicamentos utiliza-se a classificação anátomo-terapêutica-química (ATC) recomendada pelo Drug Utilization Research Group (DURG) da Organização Mundial da Saúde. Utilizar uma padronização na hora de classificar uma droga é fundamental para a elaboração de trabalhos científicos e relatórios.

Como exemplo, podemos utilizar a droga cefepime, que é um antibiótico cefalosporínico.

Cefepime – código ATC J01DA24, em que:
J – Anti-infeccioso

J01 – Betalactâmicos
J01DA – Cefalosporínicos
J01DA24 – Cefepime

De acordo com a pesquisadora brasileira Lia Lusitana Cardozo de Castro, para quantificar o uso de medicamentos é importante utilizar a dose diária definida (DDD), uma unidade de consumo de medicamentos criada para superar as dificuldades ocorridas quando se recorria ao custo ou ao número de unidades vendidas ou prescritas, sendo recomendada pelo DURG.

As DDDs são expressas em forma de peso da droga (gramas, miligramas) e baseiam-se no uso em adultos com 75 kg de peso, exceto para fármacos utilizados em crianças (em que se considera um peso de 25 kg). Além disso, para cada via de administração deve-se utilizar uma DDD específica. Estas DDDs podem ser obtidas consultando as publicações da OMS sobre o assunto e quase sempre acompanham a classificação ATC. Elas são atualizadas constantemente pelo WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.

Para indicar a fração da população exposta a um determinado fármaco, pode-se expressar o consumo de medicamentos em DDD por 1.000 habitantes por dia. Nos hospitais utiliza-se a DDD por 100 leitos/dia, conforme pode ser obtido nas fórmulas mencionadas a seguir:

DDD por 1.000 habitantes/dia =
mg do fármaco consumidos em um mês x 1.000
DDD em mg x 30 dias x número de habitantes
DDD por 100 leitos/dia =
[mg do fármaco consumidos durante o período x 100]
DDD em mg x dias analisados x número de leitos x taxa de ocupação

PROGRAMA FDA-MEDWATCH

MedWatch é uma iniciativa da FDA desenvolvida para educar os profissionais de saúde sobre a importância de monitorar o uso de medicamentos, especialmente seus efeitos adversos e problemas relacionados com o uso inadequado da produção e manufatura, fornecendo informações confiáveis e rápidas a toda a comunidade técnica quando necessário, a fim de melhorar os indicadores de saúde da população norte-americana.

O propósito do programa MedWatch é aumentar a efetividade da vigilância pós-marketing dos produtos médicos (medicamentos, correlatos, materiais odontológicos e veterinários) e como são utilizados na prática clínica, além de rapidamente identificar riscos à saúde associados a estes produtos.

O programa MedWatch tem quatro objetivos:

1. aumentar a segurança no uso de medicamentos e evitar doenças induzidas por drogas;
2. esclarecer o que deve (e o que não deve) ser reportado à agência;
3. facilitar as notificações e torná-las um sistema único de relato de reações adversas de drogas e demais problemas à agência;
4. providenciar um *feedback* à comunidade por meio de comunicados e alertas de segurança envolvendo produtos médicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bate A, Lindquist M, Orre R, Meyboom R, Edwards IR. Automated classification of signals as group effects or drug specific on the WHO database. In: 8th Annual Meeting European Society of Pharmacovigilance. Verona: Elsevier; 2000.
2. Castro LLC. Fundamentos de farmacoepidemiologia. São Paulo: AG Gráfica; 2000.
3. Edwards IR. Spontaneous ADR reporting and drug safety signal induction in perspective. In: Pharmacol Toxicol. 2000;86(Suppl 1):16-9.
4. Edwards IR. The accelerating need for pharmacovigilance. J R Coll Physicians London. 2000;34(1):48-51.
5. Edwards IR. The management of adverse drug reactions: from diagnosis to signals. Adverse Drug Reactions J. 2000;1(2):103-5.
6. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet. 2000;356:1255-9.
7. Edwards IR, Lindquist M. Understanding and communication of key concepts in therapeutics. In: Moments of truth – Communicating Drug Safety. Verona: Elsevier; 2000.
8. Farah MH, et al. International Monitoring of Adverse Health Effects Associated with Herbal Medicines. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2000;9:105-2.
9. Farah MH, et al. Key issues in herbal pharmacovigilance. Adverse Drug Reactions J. 2000;2(2):105-9.
10. Fucik H, Farah MH, Meyboom RHB, Lindquist M, Edwards IR, Olsson S. Vigilance of herbal medicines at the uppsala monitoring Centre. Minerva Medica. 2001;92:24--6.
11. Hartzema AG, Porta M. Pharmacoepidemiology. An introduction. Cincinnati: Harvey Whitney Books Company; 1998.

12. Lindquist M. An ABC of Drug-Related Problems. Drug Saf. 2000;22(6):415-23.
13. Lindquist M. Signal detection using the WHO international database. In: 8th Annual Meeting European Society of Pharmacovigilance. Verona: Elsevier; 2000.
14. Lindquist M, et al. A retrospective evaluation of a data mining approach to aid finding new adverse drug reaction signals in the WHO international database. Drug Saf. 2000;533-42.
15. Meyboom RHB. The case for good pharmacovigilance practice. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2000;9:335-6.
16. Meyboom RHB, Lindquist M, Eijgenraam M, Ståhl M. Loperamide and urinary retention – a new adverse effect of an old drug. In: 8th Annual Meeting of European Society of Pharmacovigilance. Verona: Elsevier; 2000.
17. Meyboom RHB, Lindquist M, Flygare AK, Biriell C, Edwards IR. The value of reporting therapeutic ineffectiveness as an adverse drug reaction. Drug Safety. 2000;23(2):95-99.
18. Meyboom RH, Meyboom RHB, Lindquist M, Flygare AK, Biriell C, Edwards IR. Should therapeutic ineffectiveness be reported as an adverse drug reaction? In: 8th Annual Meeting European Society of Pharmacovigilance. Verona: Elsevier; 2000.
19. Natsch S, Vinks M HAM, Voogt AK, Mees EB, Meyboom RHB. Anaphylactic reactions to proton-pump inhibitors. The Annals of Pharmacotherapy. 2000;34:474-6.
20. Olsson S. Pharmacovigilance and the need for medical specialist participation. UEMS Compendium of Medical Specialists. 2001;2:163-5.
21. Olsson S. The need for pharmacovigilance. In: Gupta SK (ed.). Pharmacology and therapeutics in the new millennium. New Delhi: Narosa; 2001. p. 502-8.
22. Olsson S, Edwards IR. The WHO International Drug Monitoring Programme. In: Aronson JK (ed.). Side effects of drugs annual 23. Philadelphia: Elsevier; 2000.
23. Oulter DM, Bate A, Meyboom RHB, Lindquist M, Edwards IR. Antipsychotics and heart muscle disorder in international pharmacovigilance: a data mining study. BMJ. 2001;322(7296):1207-9.
24. Pettersson M, Lindquist M, Edwards IR. Signal analysis using international ADR and drug utilization data. In: 8th Annual Meeting European Society of Pharmacovigilance. Verona: Elsevier; 2000.
25. Strom BL. Pharmacoepidemiology. New York: John Wiley & Sons; 2000.

CAPÍTULO 11

Farmacoeconomia

INTRODUÇÃO

Frequentemente os profissionais de saúde são questionados sobre as melhores opções farmacoterapêuticas para tratar seus pacientes. Até a década de 1980, a grande preocupação era a eficácia e a segurança dos tratamentos, fornecendo o que existia de melhor, não importando o custo desse tratamento. Nessa mesma época, em muitos países foram realizados estudos a respeito da capacidade dos planos de saúde públicos e privados de arcar com os custos de medicamentos. Chegou-se à conclusão de que em 30 a 40 anos os sistemas de saúde entrariam em colapso. Nesse ambiente começou a nascer a preocupação com os gastos em saúde, que originou um movimento chamado de *managed care*, que podemos traduzir como "atendimento gerenciado à saúde", ou simplesmente a preocupação econômico-administrativa das ações de saúde, que estimulou o aparecimento de uma nova ciência, chamada de *farmacoeconomia*.

Sabe-se que é necessário melhorar a prescrição. No entanto, subjacente a essa intenção está a de reduzir os custos com os medicamentos. As preocupações econômicas são tanto de quem paga como de quem quer vender. Tal como acontece com outras áreas da produção e do comércio, são os fornecedores de bens que mais têm se preocupado em demonstrar as vantagens econômicas dos seus produtos. Nesse caso, é a indústria farmacêutica quem, paralelamente à análise da eficácia e da segurança dos medicamentos, mais tem investido em demonstrar o impacto econômico destes.

O objetivo da investigação em farmacoeconomia é identificar, medir e comparar os custos (os recursos consumidos) e os resultados (efetividade, qualidade de vida, utilidade, eficácia, segurança, morbidade e mortalidade) da utilização dos medicamentos. A farmacoeconomia é, portanto, a aplicação da economia da saúde especificamente aos medicamentos, e não pode ser considerada uma ciência ou técnica individualizada.

Não há mistério na ciência farmacoeconômica. Ela é a aplicação de metodologias derivadas das ciências sociais e físicas para examinar as terapias alternativas de medicamentos e serviços que alterem os resultados da assistência à saúde. Entretanto, há muita confusão no entendimento dos termos farmacoeconômicos e seus conceitos.

A farmacoeconomia não está relacionada com uma só ciência em particular; ela é uma compilação de ciências. Os métodos de pesquisa usados pelos cientistas nesta disciplina (p. ex., análise de custo-minimização, análise de custo-efetividade, análise de custo-benefício, análise de custo-utilidade, qualidade de vida ajustada por anos de vida) são retirados de muitas áreas, incluindo economia, epidemiologia, farmácia, medicina e ciências sociais.

Os estudos farmacoeconômicos têm sido realizados principalmente pela indústria farmacêutica. Algumas companhias têm unidades internas de farmacoeconomia, mas outras têm relações privilegiadas com departamentos acadêmicos, onde procuram obter maior credibilidade. A maioria dos estudos econômicos é solicitada pelo marketing das firmas farmacêuticas, que utiliza os resultados obtidos como uma nova forma de promoção, procurando estabelecer vantagens sobre os outros medicamentos já comercializados. Na maior parte dos países europeus, para medicamentos com diferente composição, a maioria das firmas promove os seus medicamentos com base no perfil terapêutico e tem alguma relutância em abordar os custos. Por outro lado, em razão de sua própria formação, a maioria dos médicos preocupa-se essencialmente em conhecer a eficácia e a segurança dos medicamentos que prescreve e está pouco treinada para compreender e interpretar os estudos econômicos.

Se a promoção dos medicamentos baseada em estudos econômicos não influencia a atitude do médico prescritor, então a quem interessa essa avaliação econômica? Claramente, a resposta está naqueles que precisam gerir o orçamento da saúde para a área dos medicamentos ou colaborar com essa gestão: as comissões de farmácia e terapêutica dos hospitais e o SUS, com a maior preocupação de gestão do orçamento relativo aos medicamentos, que

costumam ter uma perspectiva muito limitada da utilização dos recursos, enfatizando a contenção dos custos. Por essas razões, os responsáveis pelos gastos dos medicamentos pelo SUS colocam a tônica no aumento constante das verbas, mas são frequentemente omissos em relação aos benefícios associados à sua utilização, talvez porque os desconhecem. A intensa pressão na contenção das despesas e restrições orçamentárias de ano para ano tornam difícil justificar um aumento de custos em um ano para economizar nos próximos 5 ou 10 anos. Essa situação encoraja a minimização dos custos e desvaloriza a prescrição baseada na custo-efetividade, para a qual é necessária uma visão ampla.

De qualquer modo, a indústria farmacêutica mantém a sua aposta na farmacoeconomia, atenta ao fato de que cada vez mais a decisão da prescrição não está no médico. O desvio para os gestores da decisão de adquirir os medicamentos tem levado a um reajustamento da estratégia da comunicação pela indústria, com adaptação do estilo e do conteúdo da mensagem à nova audiência. Se a formação e a motivação dos novos tomadores de decisão é essencialmente econômica, temperada com alguns elementos da área farmacêutica, a farmacoeconomia parece servir aos objetivos. No entanto, sendo a consistência da farmacoeconomia tão débil, por que os gestores levam em consideração os dados farmacoeconômicos em suas decisões? Para a indústria farmacêutica, qualquer que seja o interlocutor, o objetivo estratégico continua o mesmo – vender.

HISTÓRICO

O desenvolvimento histórico da farmacoeconomia pode ser traçado por meio das ciências econômicas. A economia da saúde, uma área aplicada da economia concebida nos anos 1960, direciona especificamente como as ferramentas econômicas podem ser usadas para analisar a saúde e os problemas de assistência à saúde. Um artigo publicado em 1963 pelo economista Kenneth Arrow, ganhador do prêmio Nobel, distingue elegantemente os mercados de atendimento à saúde das outras áreas. Este artigo ajudou a estabelecer a base conceitual para a aplicação da economia nos resultados da saúde.

Na década de 1970, a farmacoeconomia ganhou a universidade. McGhan, Rowland e Bootman, todos da Universidade de Minnesota, introduziram os conceitos de custo-benefício e custo-efetividade (CEAS) no *American Jour-*

nal of Hospital Pharmacy, em 1978. No início dos anos 1980, ferramentas para medir os resultados de saúde foram conceituadas e aperfeiçoadas.

No final da década de 1980, a farmacoeconomia estava nascendo, primariamente contida como uma subárea da avaliação econômica da assistência à saúde. Na década de 1990, o aumento dos custos com a assistência à saúde e o reconhecimento dos recursos finitos nessa área criaram uma pressão para determinar o valor de cada gasto com saúde. Esse fato motivou a farmacoeconomia a sair da condição de ciência teórica para se tornar uma ciência prática e resultou em sua inclusão na grade curricular de muitos cursos de graduação em farmácia.

CUSTOS

Assim como há várias perspectivas para a farmacoeconomia, também existem muitas formas de custo. Embora "valor agregado" seja comumente entendido como sinônimo de "custo", esses termos não são intercambiáveis. O valor total de todos os recursos consumidos na produção de um bem ou serviço é o custo. O valor agregado é o custo dos produtos acabados ou serviços mais o lucro. A farmacoeconomia define custo como uma despesa ocorrida na provisão de produtos de assistência à saúde e serviços.

Custos fixos

A farmacoeconomia diferencia os custos fixos dos variáveis. Um custo fixo é o custo que não varia com a quantidade ou volume de resultados gerado no curto prazo (tipicamente, dentro de um ano). Esses custos geralmente variam com o tempo, mas não com a quantidade ou volume do serviço oferecido, e podem incluir aluguel, *leasing* de equipamentos e gastos com salários. Um exemplo aplicado seria quando os custos de luz, aquecimento e seguro são incluídos na análise farmacoeconômica (p. ex., análise custo-benefício) de um paciente ambulatorial. Esse custo de manutenção da estrutura física de um paciente ambulatorial é fixo, independente do número de pacientes que estejam lá.

Custos variáveis

A farmacoeconomia reconhece os custos variáveis como aqueles que variam em decorrência do volume do resultado. Exemplos incluem drogas, suprimentos e procedimentos fornecidos em um sistema de pagamento por reembolso. Tomemos como exemplo um cenário em que consideramos uma terapia semanal recebida por pacientes como resultado. Os gastos farmacêuticos irão crescer conforme aumenta o número de pacientes na clínica ambulatorial, ou seja, conforme aumenta o resultado. Assim sendo, logicamente, se o número de pacientes diminuir, teremos simultaneamente uma redução nesse resultado e um abatimento nos gastos com medicamentos nesta clínica.

Custos médicos diretos

Custos médicos diretos são os custos fixos e os variáveis associados diretamente a uma condição médica ou intervenção de assistência à saúde. Isso inclui os custos dos serviços e produtos usados no tratamento do paciente e pode incluir gastos para: estadia hospitalar, médico, visitas de outros profissionais de saúde, visitas a prontos-socorros, visitas de tratamento domiciliar, visitas odontológicas, medicamentos prescritos e equipamentos médicos e suprimentos. Essa definição, quando aplicada a produtos farmacêuticos ou serviços, acompanha a aquisição da droga, estocagem, administração e monitoração de custos. Por exemplo, o custo direto de uma terapia IV semanal de um paciente inclui o custo da droga, o custo da seringa e da agulha etc. De maneira geral, os custos diretos podem ser monetariamente reembolsados.

Custos diretos não médicos

Custos diretos não médicos são os custos para providenciar ao paciente toda a assistência não médica, alimentação, transporte por causa de doença ou intervenção. Por exemplo, o custo do transporte comercial ou voluntário para uma criança receber atendimento especializado em uma instituição médica maior do que a categoria em que ela se encontra internada. Nesse exemplo, o voo para a instituição médica é diretamente relacionado à pre-

sença de uma condição médica, mas o atendimento especializado não é recebido durante o voo. O voo tem como propósito apenas o transporte.

Custos indiretos

Os custos indiretos são custos de perda ou redução de produtividade resultantes da morbidade ou mortalidade prematura decorrente de uma condição médica ou tratamento, assim como custos de atendimento informais. Os custos de morbidade incluem produtos ou serviços não produzidos pelo paciente em razão da doença. Os custos de mortalidade incluem bens ou serviços que a pessoa pudesse ter produzido tendo a doença desenvolvida, mas se não tivesse morrido prematuramente. O terceiro aspecto dos custos indiretos está relacionado à perda de produtividade ocasionada por um empregado (e seu empregador), que deixa de trabalhar para providenciar atenção ao paciente, normalmente um membro da família.

TIPOS DE ANÁLISE ECONÔMICA

Existem quatro tipos de análise econômica que podem ser aplicados aos medicamentos: minimização dos custos, custo-efetividade, custo-utilidade e custo-benefício. Cada tipo de análise compara os custos e as consequências da utilização de diferentes medicamentos (ou outros tratamentos) na terapêutica de uma determinada situação patológica.

O mais simples dos quatro métodos é a análise da minimização dos custos, mediante a qual, com base em uma igual eficiência clínica dos medicamentos em estudo, são comparados os seus custos. Por exemplo, um medicamento mais barato que outro, mas que necessita de uma administração mais frequente por técnico especializado ou que requer controle laboratorial para avaliação dos níveis plasmáticos, tem custos adicionais que podem ultrapassar o diferencial dos preços de base. Essa análise também tem sido aplicada nos cálculos da substituição da prescrição médica por genéricos e da consequente compensação dos farmacêuticos.

No caso de medicamentos com diferentes resultados terapêuticos, a análise econômica pode utilizar um estudo de custo-efetividade. Os resultados terapêuticos em análise devem ser expressos e comparados nas mesmas unidades naturais de benefício, por exemplo, redução dos dias de incapaci-

dade laboral. Essa análise deve avaliar o aumento dos benefícios terapêuticos e decidir se esses benefícios adicionais valem os custos. Assim, pode-se comparar e analisar a custo-efetividade marginal de várias terapêuticas com um tratamento padrão.

A análise custo-utilidade é mais elaborada que a custo-efetividade porque inclui comparações na mesma área terapêutica e em outras em termos do seu impacto na sobrevivência e na qualidade de vida. Ela procura sintetizar múltiplas observações em uma única medida, como o impacto dos medicamentos na morbidade e na mortalidade ou o impacto dos medicamentos na dor e na incapacidade funcional. Os resultados terapêuticos obtidos são, por sua vez, avaliados com base na preferência pessoal para o estado de saúde. A medida mais conhecida resultante dessa forma de análise econômica é a qualidade ajustada por ano de vida, ou QALY. A dificuldade em comparar QALYs por conta da variabilidade das preferências individuais tem conduzido a sérias críticas à utilização desse método de análise. A análise custo-utilidade raramente tem sido utilizada em estudos com medicamentos.

Na análise custo-benefício, tanto os custos como os benefícios são medidos em termos monetários. Essa quantificação em termos pecuniários do sofrimento e da vida humana cria problemas éticos, razão pela qual esse tipo de análise econômica tem sido amplamente contestado. Recentemente, uma proposta de diretiva farmacoeconômica do Instituto Mario Negri de Milão argumentava que a análise custo-benefício não deve ser usada por conta das dificuldades em quantificar os custos indiretos (p. ex., os dias de trabalho perdido) e intangíveis (p. ex., os custos da dor) e os benefícios.

Análise de minimização de custos (CMA)

A análise de minimização de custos (CMA) é definida como um estudo comparativo de custos envolvendo dois ou mais tratamentos considerados efetivos em termos clínicos e resultados de qualidade de vida, sendo o custo econômico um fator de diferenciação. Este é um dos métodos mais simples de avaliação econômica, mas essa definição pode conduzir ao erro. Ao assumir que os efeitos são iguais, a análise pode incorretamente fazer uma comparação de custos de duas coisas diferentes. Por exemplo, a comparação de dois inibidores de ECA que possuem o mesmo mecanismo pode indicar que a droga A produz efeitos colaterais significativos, enquanto a droga B produz mínimos efeitos colaterais. Cuidadosamente e por meio de todos os corolá-

rios (tanto clínico como econômico), as duas intervenções devem ser conduzidas antes da aplicação da CMA. A identificação de uma única variável nos resultados elimina a CMA como escolha metodológica.

A CMA usa unidades monetárias para medir resultado. Quando duas ou mais intervenções resultam em resultados idênticos, uma CMA é a ferramenta apropriada para correlacionar o custo associado a cada resultado. Em razão de os resultados de duas drogas diferentes raramente serem iguais, esse tipo de estudo é aplicável e o mais usado para avaliar diferentes dosagens da mesma droga ou para avaliar genericamente drogas equivalentes com resultados comprovadamente equivalentes. A preferência é que determina a escolha entre duas ou mais alternativas baseadas na custo-minimização.

Análise custo-efetividade (CEA)

A CEA é uma técnica analítica que compara os custos monetários líquidos de uma intervenção de assistência à saúde com uma medida de efetividade (p. ex., resultado clínico ou de qualidade de vida) resultante de uma intervenção. Ela então compara essa proporção custo-efetividade com proporções de outras intervenções. É importante compreender que a CEA não é sinônimo de economia de custo. A CEA quantifica resultados utilizando variáveis monetárias e quantitativas de saúde.

Uma proporção é gerada a partir de uma análise que emprega os custos necessários para alcançar um resultado específico para cada variável de saúde. Um elemento crítico na construção de uma proporção custo-efetividade é a mensuração dos resultados de saúde não monetários. Isso porque a medida da CEA não pode ser utilizada para comparar intervenções por meio de vários resultados de saúde. Um exemplo de cada situação é demonstrado quando um estudo é feito entre duas drogas, cada uma tendo um custo associado de US$ 2.000. A droga A previne 200 dias de incapacidade, a droga B salva uma vida. A CEA não pode ser utilizada para comparar essas duas drogas, pois ela não proporciona uma medida única com a qual mensurar resultados diferentes.

Uma proporção custo-efetividade é definida como o custo para conseguir uma unidade de efeito de saúde, comumente expressa de maneira marginal. Nesse contexto, o termo marginal refere-se a uma mudança comparável de uma unidade de saúde (indicador de saúde). A CEA não necessita que os efeitos sejam idênticos, mas que eles sejam comparáveis em termos de algu-

ma "unidade natural" de efeito, como uma vida salva ou anos de vida salva. Esses efeitos são reduzidos para essas unidades naturais comuns, de modo que os custos para alcançá-los possam ser comparados. Um exemplo disso pode ser visto em um programa de identificação de doença hipercolesterolêmica pós-infarto miocárdico em uma empresa de saúde. Estima-se que, sob práticas de padrões correntes, a falta de identificação da hipercolesterolemia em 387 pacientes pós-infarto miocárdico consome US$ 350.000 em recursos. Muitos programas de identificação que se encontram nos padrões norte-americanos NCQA-HEDIS estão disponíveis. A proporção custo-efetividade pode ser calculada comparando esses vários programas. A implementação de um programa de gerenciamento de doença A, que tem um custo líquido de US$ 75.000, resulta em 387 anos de vida salvos (um ano de vida para cada membro do programa). A proporção CEA pode ser calculada da seguinte forma:

Custo/efeito de saúde = (US$ 75.000 – US$ 0,00)/(387 – 0)

A proporção CEA para o programa A deve ser: US$ 75.000/387 = US$ 193,80.

A implementação de um programa de gerenciamento de doença B, com um custo líquido de US$ 100.000, também produz 387 anos de vida salvos (um ano de vida para cada membro do programa). A proporção CEA pode ser calculada da seguinte forma:

Custo/efeito de saúde = (US$ 100.000 – US$ 0,00)/(387 – 0)

A proporção CEA para o programa B deve ser: US$ 100.000/387 = US$ 287,50 por ano de vida salvo.

Pode-se concluir com esses dados que o programa A, se comparado com o B, é custo-efetivo na identificação de doença hipercolesterolêmica pós-infarto miocárdico.

Análise custo-benefício (CBA)

A CBA é definida como uma técnica analítica que enumera e compara os custos líquidos de uma intervenção de assistência médica com os benefícios líquidos encontrados, ou economia de custos, que surgem como con-

sequência da aplicação de uma intervenção. Todos os resultados decorrentes do procedimento de intervenção são mensurados em unidades monetárias. Em essência, a CBA pode ser interpretada como um retorno de um investimento. Os elementos de retorno (em geral, melhoria no atendimento à saúde) são convertidos em valor monetário. A CBA coloca um valor monetário em anos de vida salvos, e muitos pesquisadores ficam desconfortáveis com essa valoração. Essa calibração do valor monetário com anos de vida salvos conflita com conceitos éticos que vão além do escopo deste texto.

Uma proporção custo-benefício é definida como a proporção do custo monetário total de um programa dividido pelos benefícios, expressos como economia monetária de um gasto projetado. Embora a abordagem analítica seja comumente chamada de CBA, o cálculo da proporção benefício-custo frequentemente é mais apropriado, pois espera-se que o total de benefícios normalmente exceda o total dos custos, produzindo uma proporção maior do que 1:1.

Proporção benefício-custo =

$E^{n}_{t=1}[B_t/(1+r)^t]$

$E^{n}_{t=1}[C_t/(1+r)^t]$

B_t = benefícios totais para um período de tempo t,

C_t = custos totais para o período de tempo t,

r = taxa de desconto,

n = número de períodos de tempo.

Para interpretar os resultados dessa proporção, use o seguinte critério de decisão: se $B/C > 1$, os benefícios excedem os custos e o programa é socialmente valorizado; se $B/C = 1$, os benefícios são iguais ao custo; e se $B/C < 1$, os benefícios são menores que o custo e o programa não tem benefícios sociais. Decisões acerca de alocação de recursos entre várias alternativas de atendimento à saúde podem ser baseadas na CBA em conjunto com outras informações.

Análise custo-utilidade (CUA)

A análise custo-utilidade (CUA) é a forma de análise custo-efetividade em que são definidos valores para diferentes resultados de saúde, o que reflete a importância relativa desses resultados para as pessoas. Os resultados são expressos em unidades, como custo por qualidade de vida ajustada por anos de vida (QALY). A CUA é a metodologia apropriada quando a quali-

dade de vida é a medida primária de interesse na intervenção do atendimento à saúde.

A CUA incorpora o valor da vida nas suas variáveis por meio da medida da utilidade ou preferência do paciente no resultado. Utilidade é o valor ou mérito colocado em um nível de *status* de saúde, ou melhora no *status* de saúde, medido pela preferência individual ou da sociedade. Ele é um conceito usado em economia e em análises de decisão para referir-se ao nível de satisfação ou bem-estar experimentado pelo consumidor de um bem ou serviço. A medida da utilidade é necessária para o cálculo dos resultados mais comumente usados nesse tipo de análise: as QALYs.

Qualidade de vida ajustada por anos de vida (QALY)

A QALY é definida como a unidade mais comumente usada para exprimir os resultados de uma CUA. Uma medida de utilidade de saúde que combina qualidade e quantidade de vida é determinada por algum processo de valoração, em que esses valores podem ser obtidos de pessoas com a doença em questão (e presumivelmente elegíveis para a intervenção de saúde) ou da população em geral. Um ano em perfeita saúde equivale a 1,0 QALY. Um ano tachado pelo paciente como 40% do seu perfeito estado de saúde equivale a 0,4 QALY. Resultados expressos dessa maneira facilitam comparações entre intervenções de saúde com vários efeitos diferentes – por exemplo, salvar vidas *versus* reduzir incapacidade.

Análise de sensibilidade

A validade da CEA depende da precisão assumida em duas medidas: o custo da intervenção e o valor percebido do resultado derivado da intervenção de atendimento à saúde. A análise de sensibilidade é o método padronizado de gerenciar incertezas dentro de um modelo que envolva mudanças no valor de uma variável em uma faixa de valores plausíveis, enquanto outras variáveis permanecem constantes e asseguram o efeito sobre as conclusões encontradas. Os testes de análise de sensibilidade podem propiciar ao leitor do trabalho uma confiança maior nos resultados.

METODOLOGIA DA ANÁLISE ECONÔMICA

Não existe consenso quanto à metodologia que deve ser seguida na avaliação econômica dos medicamentos. Para alguns, os estudos farmacoeconômicos podem ser baseados em ensaios clínicos retrospectivos ou em modelos de simulação. Esses dois modos de coleta dos dados para análise requerem a formulação de eventuais conjecturas ou hipóteses, o que invariavelmente conduz a um elevado criticismo dos resultados obtidos. Assim, foi proposto que a melhor metodologia para uma análise econômica suficientemente robusta seria o estudo prospectivo planejado e executado concomitantemente com a avaliação clínica do medicamento. Os dados econômicos prospectivos recolhidos em paralelo com a investigação clínica, como acontece nos ensaios clínicos de fase III, apresentam um maior rigor científico que as outras abordagens. Contudo, os ensaios clínicos de fase III apresentam muitas vezes protocolos em que a cuidadosa seleção e o *follow-up* dos pacientes, assim como dos procedimentos clínicos e dos meios de diagnóstico necessários à avaliação da eficácia e da segurança do medicamento, não refletem a prática clínica.

Desse modo, muitos têm referido que os estudos econômicos baseados em ensaios clínicos são artificiais e pouco críveis. A proposta alternativa é, portanto, a de realização de estudos farmacoeconômicos de acordo com a habitual prática clínica. Muitas críticas têm sido levantadas sobre o grande viés subjacente a esses estudos econômicos, ditos naturalistas, particularmente quando comparados com os ensaios clínicos. Tal como acontece em situações semelhantes, há quem proponha um sistema híbrido de avaliação econômica com os dois tipos de metodologia, juntando as vantagens e os inconvenientes de ambos.

No entanto, a controvérsia sobre a metodologia dos estudos econômicos é demasiado profunda para que sejam feitas recomendações criteriosas sobre esse assunto. Um grupo de investigadores financiados pela indústria e a FDA emitiram diretivas próprias nesta área, que recomendam aos investigadores a necessidade de justificar e apresentar de modo claro as suas opções metodológicas; mas nenhuma dessas organizações procurou minimamente padronizar a metodologia dos estudos farmacoeconômicos.

Um outro problema relacionado com a metodologia é a falta de independência dos investigadores. Por essa razão, a credibilidade dos estudos de farmacoeconomia tem sido seriamente questionada. Assim, o *New England*

Journal of Medicine publicou um editorial dedicado aos critérios de publicação de estudos de farmacoeconomia: os investigadores não poderão ter ligações financeiras com a indústria farmacêutica dos medicamentos avaliados ou com os seus competidores e deverão declarar por escrito que foram independentes na concepção do estudo, na interpretação dos resultados e no relatório realizado; o financiamento do estudo deverá ser realizado por uma entidade sem fins lucrativos, como uma universidade ou um hospital. Essa declaração de um jornal médico da maior reputação reflete a necessidade sentida de separar os interesses dos investigadores dos interesses econômicos dos financiadores dos estudos. A credibilidade das observações e dos resultados de qualquer estudo depende de quem os realiza e pode ser condicionada por um conflito de interesses dos investigadores. Se os critérios de análise não forem objetiva e corretamente definidos e selecionados, a escolha das adoções e técnicas escolhidas pelos investigadores influenciará seguramente o resultado pré-selecionado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arrow KJ. Uncertainty and the welfare economics of medical care. American Economics Reviews. 1963;53:941-73.
2. Bootman JL, Townsend RJ, McGhan WF. Introduction to pharmacoeconomics. In: Bootman JL, Townsend RJ, McGhan WF (eds.). Principles of pharmacoeconomics. 2. ed. Cincinnati: Harvey Whitney Books; 1996. p. 4-20.
3. Chrischilles EA. Cost-effectiveness analysis. In: Bootman JL, Townsend RJ, McGhan WF (eds.). Principles of pharmacoeconomics. 2. ed. Cincinnati: Harvey Whitney Books; 1996. p. 76-101.
4. Coons SJ, Kaplan RM. Cost utility analysis. In: Bootman JL, Townsend RJ, McGhan WF (eds.). Principles of pharmacoeconomics. 2. ed. Cincinnati: Harvey Whitney Books; 1996. p. 102-26.
5. Cramer JA, Spilker B. Quality of life and pharmacoeconomics: an introduction. New York: Lippincott-Raven; 1998.
6. Folland S, Goodman AC, Stano M. The economics of health and health care. 2. ed. Upper Saddle River: Prentice-Hall; 1997.
7. Jacobs P. Behavior of health care costs. In: The economics of health and medical care. 3. ed. Gaithersburg: Aspen; 1991. p. 125-31.
8. Jacobs P. Economic dimensions of the health care system. In: The economics of health and medical care. 3. ed. Gaithersburg: Aspen; 1991. p. 47-8.
9. Jacobs P. Economic measurement: cost-benefit and cost-effectiveness analysis. In: The economics of health and medical care. 3. ed. Gaithersburg: Aspen; 1991. p. 353.
10. Johannesson M, O'Brian BJ. Economics, pharmaceuticals, and pharmacoeconomics. Medical Decision Making. 1998;18(2):S1-S3.

11. Larson LA. Cost determination and analysis. In: Bootman JL, Townsend RJ, McGhan WF (eds.). Principles of pharmacoeconomics. 2. ed. Cincinnati: Harvey Whitney Books; 1996. p. 44-59.
12. McGhan WF, Kitz DS. Cost benefit analysis. In: Bootman JL, Townsend RJ, McGhan WF (eds.). Principles of pharmacoeconomics. 2. ed. Cincinnati: Harvey Whitney Books; 1996. p. 57-60.
13. McGhan WF, Rowland C, Bootman JL. Cost benefit and cost-effectiveness: methodologies for evaluating innovative pharmaceutical services. Am J Hosp Pharm. 1978;35:133-40.
14. O'Brian BJ. Principles of economic evaluation for health care programs. J Rheumatol. 1995;22:1399-402.
15. Pashos CL, Klein EG, Wanke LA (eds.). ISPOR Lexicon. Princeton: International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research; 1998.
16. Pharmacoeconomic principles: tools for practicing pharmacists. Roche Continuing Education Program for Pharmacists; 1994. p. 6.
17. Reeder CE. Overview of pharmacoeconomics and pharmaceutical outcomes evaluations. Am J Health-Syst Pharm. 1995;52(4):S5-S8.
18. Wilson AE. De-mystifying pharmacoeconomics. Drug Benefit Trends. 1999;11(5):56-8, 61-2, 67.

CAPÍTULO 12

Farmacocinética clínica

INTRODUÇÃO

Entendemos por farmacocinética clínica o conjunto de atividades dirigidas a desenhar esquemas posológicos individualizados mediante a aplicação dos princípios farmacocinéticos. Um elemento fundamental é a determinação dos níveis plasmáticos de medicamentos (monitoração farmacocinética) que serão utilizados para estimar os parâmetros farmacocinéticos do paciente, que por sua vez serão a base para o cálculo dos esquemas posológicos. A farmacocinética é um procedimento destinado a melhorar a qualidade da assistência ao paciente, contribuindo para melhorar o benefício terapêutico do tratamento farmacológico e diminuir o risco de eventos adversos.

A unidade de farmacocinética clínica (UFC) pode ser definida como uma unidade funcional estruturada, sob a direção de um profissional qualificado, destinada a otimizar o tratamento farmacológico mediante a aplicação dos princípios e dos métodos de estudos farmacocinéticos. A *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria* (SEFH) recomenda que no hospital a UFC faça parte do serviço de farmácia e seja dirigida por um farmacêutico especialista em farmácia hospitalar, com formação e experiência em farmacocinética clínica e dedicação em tempo integral ou parcial, em função das características específicas do serviço do centro. A unidade de farmacocinética clínica deve dispor de um espaço físico diferenciado e contar com equipamentos analíticos, suporte de informática e pessoal necessário para levar a cabo suas atividades.

CARACTERÍSTICAS DA UNIDADE DE FARMACOCINÉTICA CLÍNICA (UFC)

As características de uma UFC podem variar de um hospital para outro. De acordo com a SEFH, considera-se que em todos os casos suas principais funções devem ser:

1. Seleção dos medicamentos que serão incluídos no programa de monitorização farmacocinética, com base no seu índice terapêutico estreito e na sua ampla variabilidade farmacocinética.
2. Seleção dos pacientes que irão se beneficiar da monitorização farmacocinética, que cada centro estabelecerá com base em suas características. Pode atuar de forma automática a partir dos casos identificados pelo próprio serviço de farmácia ou intervir somente naqueles casos em que a equipe médica formule uma consulta à UFC.
3. Seleção dos métodos analíticos, com base em seu grau de especificidade e sensibilidade. Recomenda-se que o serviço de farmácia disponha de seu próprio laboratório, que leve a cabo a determinação analítica e coordene a extração das amostras. As vantagens de uma estrutura desse tipo derivam do contato direto com o paciente, o que permite revisar seu tratamento e valorar o grau de cumprimento; possibilita estabelecer a adequada programação da tomada de amostras, garantindo as condições ideais de sua extração; evita o processamento de amostras não justificadas (pacientes já controlados, doses já suspendidas ou amostras extraídas incorretamente); e agiliza o processo, cumprindo os objetivos de uma correta e completa atenção farmacêutica. Deve-se estar consciente de que nem sempre é possível para o serviço de farmácia desempenhar essa atividade. Em todo caso, é preciso conhecer no mínimo em que momento foi realizada a extração para poder interpretar adequadamente o resultado obtido. Deve constar a hora exata da extração, assim como a hora da administração do medicamento.
4. Interpretação dos níveis plasmáticos com base nas características do medicamento monitorado; as características físicas do paciente; o estado clínico do paciente e sua função renal, hepática e cardíaca; a indicação do medicamento que será monitorado; e o tratamento concomitante.

Por ser uma atividade eminentemente clínica, recomenda-se estabelecer um procedimento idôneo, que garanta que os dados nomeados anteriormente sejam os que figurem na história clínica do paciente, de modo que, em qualquer caso, o farmacêutico possa confirmar essas informações.

Para o cálculo dos parâmetros farmacocinéticos individuais, recomendam-se os métodos de regressão não linear e os métodos bayesianos, já que estes têm demonstrado ser os mais exatos e possuir a maior capacidade de predição. Se o farmacêutico responsável pela UFC considerar necessário modificar o esquema posológico, ele comunicará ao médico responsável a nova posologia, a hora em que se deve iniciar, a previsão dos níveis plasmáticos a serem obtidos com o novo esquema e os posteriores controles analíticos que se tornarem necessários. Todos os registros dos informes emitidos e dos procedimentos empregados na monitoração devem ficar guardados, anexados ao prontuário do paciente.

Recomenda-se que a UFC elabore um guia de monitoração farmacocinética que seja difundido no hospital (podendo fazer parte do próprio guia farmacoterapêutico do centro) e inclua, entre outros, os seguintes aspectos: medicamentos incluídos no programa de monitorização e margens terapêuticas, tempos ideais de amostra, condições para a obtenção das amostras, folha de pedido de níveis plasmáticos, horário de funcionamento da UFC e horário para a determinação analítica e para a emissão de resultados.

A SEFH recomenda estabelecer um sistema de controle de qualidade analítico, tanto interno como externo, além de um sistema de garantia de qualidade das atividades da UFC que permita identificar problemas relacionados com todo o processo de monitorização farmacocinética e planejar soluções adequadas para melhorar seu funcionamento.

A farmacocinética clínica utiliza as informações acumuladas nos estudos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos fármacos no desenho de estratégias clínicas concretas que permitam aumentar a precisão dos regimes terapêuticos em pacientes. O objetivo é capacitar o farmacêutico para desenvolver todos os aspectos que se detalham na prática profissional diária.

Informações relevantes em farmacocinética clínica

Para desenvolver as funções próprias de farmacocinética clínica, o farmacêutico deve conhecer:

1. princípios básicos de farmacocinética;
2. parâmetros que caracterizam cada processo farmacocinético e sua utilidade clínica;
3. modelos, equações e métodos farmacocinéticos que possam ser úteis no desenho, na análise e na interpretação dos estudos farmacocinéticos;
4. critérios que devem cumprir os fármacos candidatos à monitorização farmacocinética;
5. pacientes que podem beneficiar-se do controle de níveis plasmáticos;
6. situações clínicas especiais que modificam a conduta farmacocinética dos medicamentos:
   a. insuficiência renal;
   b. insuficiência hepática;
   c. estados de hidratação alterados;
   d. crianças;
   e. idosos;
   f. interações farmacocinéticas.

Protocolos de farmacocinética clínica

Para o farmacêutico desenvolver ações de farmacocinética clínica, é importante buscar os protocolos de trabalho, que atualmente são universais e baseados em dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) e de sociedades internacionalmente reconhecidas de farmacologia e pesquisa clínica.

Esses protocolos são baseados nos seguintes pressupostos:

- Basear o desenho do regime posológico individualizado de um paciente nos dados farmacocinéticos do medicamento, nas características fisiopatológicas do paciente e no objetivo terapêutico.
- Deve-se decidir o número de amostras biológicas e o tempo de obtenção destas para determinação dos níveis do medicamento.
- Recomendar procedimentos e ensaios para as análises de concentração dos fármacos.
- Ajustar os regimes de dosagem com base nas concentrações plasmáticas do medicamento e outros marcadores clínicos e bioquímicos, selecionando os modelos farmacocinéticos e aplicando os métodos matemáticos e informatizados mais adequados.

- Desenvolver informes orais e escritos para argumentar as recomendações feitas sobre os regimes de dosagem mais adequados e sobre futuros controles terapêuticos que se tornem necessários.
- Avaliar uma resposta não usual de um paciente com uma possível explicação farmacocinética.
- Fomentar a coordenação entre as pessoas envolvidas na monitorização de medicamentos.
- Realizar sessões informativas dirigidas a médicos, enfermeiros e outros farmacêuticos sobre princípios farmacocinéticos e sua aplicação, para que compreendam e sigam os protocolos estabelecidos.

As drogas que frequentemente exigem constante monitorização e apresentam problemas clínicos que requerem acompanhamento farmacocinético são:

1. aminoglicosídeos (amicacina, gentamicina);
2. imunossupressores (ciclosporina);
3. antiarrítmicos (amiodarona, lidocaína);
4. sais de lítio;
5. vancomicina;
6. anticonvulsivantes (fenobarbital, ácido valproico, fenitoína).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bauer LA. Applied clinical pharmacokinetics. New York: McGraw-Hill Medical; 2001.
2. Evans WE. Applied pharmacokinetics: principles of therapeutic drug monitoring. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1992.
3. Rowland M, Tozer TN. Clinical pharmacokinetics: concepts and applications. 3. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1995.
4. Shargel L, Wu-Pong S, Yu ABC. Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics. 5. ed. Philadelphia: McGraw-Hill Medical; 2004.
5. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Normas y procedimientos em farmacocinética clínica. Disponível em: URL: http://www.sefh.es/normas/normay7.htm.

CAPÍTULO 13

Centro de informações sobre medicamentos

INTRODUÇÃO

Todo medicamento deve ser acompanhado de informação apropriada. A qualidade das informações a respeito de um medicamento é tão importante quanto a qualidade do princípio ativo. A informação e a promoção de medicamentos podem influenciar em grande medida a forma como os medicamentos são utilizados. O monitoramento e controle dessas atividades são partes essenciais de uma política nacional de medicamentos. No ano de 2004, no curso de Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Medicina do ABC, em Santo André/SP, desenvolveu-se um projeto de pesquisa e extensão com o objetivo de estudar a viabilidade de implantação de um centro de informações sobre medicamentos, e este capítulo reflete muito os dados pesquisados naquela ocasião por alunos do referido curso.

Um centro de informações sobre medicamentos (CIM) é um local onde são reunidas, analisadas, avaliadas e fornecidas informações sobre medicamentos, visando ao seu uso racional.

O funcionamento de um CIM se torna necessário por conta do avanço das pesquisas e do grande número de fármacos disponíveis no mercado, o que dificulta cada vez mais a atuação dos profissionais de saúde (farmacêuticos, médicos, enfermeiros, nutricionistas, dentistas e veterinários) na assistência à população, pois todas essas informações não se encontram sistematizadas. Sua sistematização em um acervo documental de fontes de informação pode assegurar o uso racional dos medicamentos, pois facilita a tomada de decisões terapêuticas baseadas em informações científicas atua-

lizadas e validadas, atendendo às necessidades individuais em um curto período de tempo e a um baixo custo, contribuindo assim com a diminuição dos custos com serviços de saúde atribuídos ao tratamento terapêutico. Mais do que melhorar o emprego de medicamentos pelos profissionais de saúde, um CIM pode melhorar o emprego pelo próprio usuário, facilitando a adesão à terapia.

O primeiro CIM surgiu em 1962, na University of Kentucky, e espalhou-se por vários outros países em número crescente, comprovando sua importância para a farmacoterapia racional.

No Brasil há 22 centros, presentes nos seguintes estados: Bahia, Ceará, Distrito Federal, Espírito Santo, Minas Gerais, Pará, Paraíba, Paraná, Pernambuco, Rio de Janeiro, Rio Grande do Norte, Rio Grande do Sul, Santa Catarina e São Paulo. No caso particular de São Paulo, estado com maior densidade populacional, existem apenas três centros, localizados na cidade de São Paulo, sendo um deles ligado a uma instituição particular.

A iniciativa de abertura de um CIM em um hospital, prefeitura ou rede de farmácias reflete a necessidade de empreender mudanças na atuação do farmacêutico no sentido da atenção farmacêutica, que é um dos aspectos promissores da profissão, propiciando a efetiva incorporação do farmacêutico nas equipes multidisciplinares da área da saúde, para assegurar a qualidade dos serviços ao promover o uso racional dos medicamentos nos diferentes níveis do sistema de saúde.

Uma vez implantado, um CIM pode fazer parte também do Sismed, um sistema brasileiro de informação sobre medicamentos do Conselho Federal de Farmácia (CFF) junto com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), que incentiva a implantação de CIM e cria uma estrutura técnica permanente de apoio ao uso racional de medicamentos.

A integração ao Sismed permite ao CIM o compartilhamento de recursos informativos e o intercâmbio de informações, experiências para a solução de problemas comuns e estatísticas que identifiquem tendências na demanda de informações com os centros distribuídos nos demais estados brasileiros.

Um CIM participa no desenvolvimento de guias ou diretrizes de tratamento e formulários terapêuticos dos hospitais-escolas e na formação de suas comissões de farmácia e terapêutica (CFT) e de controle da infecção hospitalar (CCIH), além de envolver-se com o ensino e reuniões clínicas, pesquisas sobre a prática e serviços especializados prestados por ele mesmo.

Também pode desenvolver um boletim de informações, um guia de tratamento ou material educacional sobre o uso apropriado de medicamentos a ser distribuído aos profissionais da região.

O CIM poderá estar integrado a um centro de informações toxicológicas, que poderá ser instituído também na faculdade, de modo que os recursos financeiros possam ser mais bem empregados, o que já ocorre em outros países.

O serviço de informações de medicamentos fornece aos profissionais de saúde informações técnico-científicas imparciais, atualizadas, objetivas e oportunas sobre os medicamentos. Aos pacientes, as informações são de caráter orientador e educativo sobre aspectos relacionados com sua terapia, sempre identificando se há a prescrição do medicamento. Nos casos de um CIM a ser desenvolvido em instituições universitárias, este tem a função de planejar e executar atividades docentes destinadas a estágios dos acadêmicos do curso de Ciências Farmacêuticas e treinamento de farmacêuticos na prática profissional de informação sobre medicamentos, podendo participar ou cooperar com programas de pesquisas de farmacoepidemiologia, em especial os programas de farmacovigilância, usando as estatísticas do próprio centro para fazer alertas aos profissionais e à população. Os serviços prestados pelo centro normalmente devem ser gratuitos e ter caráter de utilidade pública.

Todos esses serviços descritos deverão ser executados com seriedade, dedicação e recursos financeiros regulares adequados para seu funcionamento, que proporcionem a atualização das fontes de informações e a satisfação dos trabalhadores, evitando a fuga para empregos com melhores condições de trabalho, e esta situação tem acontecido em alguns centros localizados nos Estados Unidos e em Porto Rico, onde os números de centros e de farmacêuticos neles têm decrescido significativamente nos últimos anos.

A indústria farmacêutica também vem investindo na área de CIM, embora seu foco principal seja o atendimento ao cliente nos serviços de atendimento ao consumidor (SAC), o que vem criando um mercado de trabalho promissor nesta área para o farmacêutico.

Um efeito não previsto na etapa de pesquisa clínica em um medicamento disponível no comércio pode ser uma reação adversa a medicamento (RAM). Essa circunstância permite que o CIM ocupe um lugar relevante no programa de farmacovigilância nacional. Dentro dessa filosofia de trabalho de um CIM está o acompanhamento dos casos que necessitam de notificação, de modo a colaborar na monitoração e na prevenção de RAM.

DESENVOLVIMENTO DE UM PROJETO DE CIM

Os dados contidos neste tópico refletem uma sugestão de implantação de um CIM, que pode ser adequada às reais necessidades do local e da instituição em que será implantado. É importante frisar que o CIM pode ser implantado em universidades, hospitais, órgãos ligados a secretarias municipais e estaduais de saúde, indústrias farmacêuticas e até mesmo em redes de farmácias e drogarias.

O centro de informações sobre medicamentos e farmacovigilância (CIMF) funcionaria de segunda a sexta, das 6h00 às 18h00. O CIM estaria orientado basicamente a fornecer informação e assessoramento científico e técnico sobre medicamentos a todos os interessados, particularmente aos profissionais da área da saúde. Por esse motivo, é importante estabelecer rotinas de funcionamento que garantam o aperfeiçoamento dos serviços prestados.

Ao chegar uma solicitação de informação (informação passiva), que poderá se dar via e-mail, formulários em sites, telefone, correio ou pessoalmente, ela deve ser processada de forma sistemática, obedecendo às seguintes etapas:

- recepção adequada da solicitação;
- classificação da solicitação;
- investigação sistemática e eficiente da literatura;
- formulação de uma resposta coerente e concreta;
- fornecimento da informação;
- dependendo do caso, seguimento da informação prestada.

Algumas normas também devem ser estabelecidas:

- terão prioridade as consultas relacionadas a um paciente específico;
- as consultas de informação geral, em que não houver um paciente envolvido, serão atendidas pela ordem de chegada, dando atenção especial aos casos que estejam vinculados a investigações ou trabalhos;
- somente pessoal treinado poderá fornecer informações;
- todas as atividades, principalmente as respostas às solicitações, deverão ser supervisionadas pelo farmacêutico responsável pelo CIM, antes de seu fornecimento;

- as informações poderão ser solicitadas e fornecidas via telefone, fax, e-mail, formulário on-line (somente solicitação, com o fornecimento via e-mail) ou pessoalmente;
- todas as informações serão registradas de forma adequada, informatizadas e arquivadas;
- todas as consultas de informação relacionadas com pacientes deverão ser acompanhadas, sempre que possível, até a completa resolução do caso;
- informações sobre medicamentos solicitadas por qualquer pessoa que não seja profissional da área da saúde deverão ser atendidas e respondidas com caráter educativo e orientador. Não serão recomendados medicamentos nem será indicada a suspensão de tratamentos definidos pelo médico responsável sem sua autorização, salvo em casos de risco iminente à saúde. O paciente sempre será orientado a procurar um médico;
- não poderá ser fornecida nenhuma informação de emprego de uma droga ou medicamento para um propósito que não tenha apoio, seja na literatura oficial ou na recomendada por fontes internacionalmente reconhecidas;
- a informação fornecida sobre regimes terapêuticos será apenas uma recomendação, ficando a critério do médico sua aplicação ou não.

Além das informações passivas, geradas mediante uma pergunta do solicitante, o CIM poderá trabalhar com informações ativas, que envolvem a divulgação de informações sobre medicamentos, utilizando vários meios de comunicação. A informação ativa se sobrepõe, no início da implantação do serviço, à informação passiva como estratégia para garantir a divulgação desse serviço ao público-alvo.

Além disso, com as solicitações de informação sobre medicamentos encaminhadas ao CIM, poder-se-á elaborar programas, como boletins e panfletos, dirigidos aos profissionais de saúde ou à população leiga.

Publicações também poderão ser geradas pelo CIM, tendo como base as informações requeridas e as análises farmacoepidemiológicas e farmacoeconômicas realizadas por ele.

Cursos de farmacoterapia poderão ser elaborados, tendo farmacêuticos e médicos como público-alvo principal.

Para que a estrutura descrita de funcionamento do CIM seja efetivamente realizada, o centro deverá contar com no mínimo dois farmacêuticos em jornada de 30 horas semanais (cada um trabalhará de segunda a sexta, 6 horas por dia; um no período da manhã e outro no período da tarde). No período em que estiverem trabalhando no CIM, esses farmacêuticos deverão se dedicar integralmente às atividades do CIM, não podendo realizar outras atividades. Além dos farmacêuticos, estagiários acadêmicos do curso de Ciências Farmacêuticas podem auxiliar. Semestralmente deve haver rodízio de estagiários para que um maior número de acadêmicos possa passar pelo CIM e aprender um pouco mais sobre essa outra área de âmbito farmacêutico.

Todos os profissionais que colaborarem com o funcionamento do CIM deverão possuir destreza clínica e estar devidamente capacitados para o manejo da informação científica, devendo para tanto passar por programas de treinamento específicos para a área, além de participar de processos de educação continuada.

Vale ressaltar que esses recursos são os mínimos necessários para a execução das atividades e que, dependendo da demanda, outros funcionários deverão ser admitidos.

Pode ser necessário o trabalho do profissional de secretariado, para recebimento e organização das solicitações.

Além desses profissionais, o CIM poderá contar com o apoio de consultores de determinadas áreas (como gastroenterologia, cardiologia, pediatria), de preferência docentes de instituições de ensino superior de Medicina.

A parte mais importante dos recursos materiais necessários são as fontes de consulta utilizadas. O conjunto de referências utilizadas deve fornecer as seguintes informações:

- compatibilidade do fármaco para adição do medicamento em soluções de grande volume;
- contraindicações do medicamento;
- custo do medicamento e do tratamento básico e sua comparação com similares disponíveis;
- disponibilidade do medicamento no mercado;
- dosagem inicial e de manutenção do medicamento;
- efeitos sobre resultados de exames;
- estabilidade do produto, conservação e armazenamento;
- farmacocinética: absorção, distribuição, metabolismo e excreção;

- identificação, descrição e composição dos medicamentos que estão no mercado;
- incompatibilidades e interações com outros medicamentos e alimentos;
- farmacodinâmica (mecanismo de ação);
- apresentação comercial e forma farmacêutica;
- reações adversas e efeitos colaterais;
- farmacotécnica;
- toxicidade e antídotos para o caso de intoxicação;
- uso terapêutico e indicações do medicamento;
- vias de administração.

Como exemplo de referências que poderão ser utilizadas pelo centro de informações sobre medicamentos, pode-se citar:

- Biblioteca tradicional, com um número significativo e atualizado de livros nas áreas de farmacologia, farmácia clínica, reações adversas, interações medicamentosas, monografias de fármacos etc. O Sismed apresenta listas atualizadas de bibliografias consultáveis.
- CCIS – Sistema Computadorizado de Informações Clínicas, no qual se pode obter informações sobre medicamentos (Drugdex), protocolos de tratamento nas intoxicações (Poisindex), interações (Drug-Reax) etc.
- Medline, que permite a busca de referências bibliográficas em mais de 3.000 jornais e revistas de todo o mundo.
- IPA – International Pharmaceutical Abstracts, que indexa mais de 700 jornais da área farmacêutica.
- Referências alternativas, que se referem a sites da internet, que poderão ser visitados com regularidade, como os da Anvisa e do FDA, entre outros.

Outros materiais serão necessários, como:

- 4 computadores com conexão à internet;
- 1 telefone;
- 1 aparelho de fax;
- 1 mesa individual;

- 1 mesa de reunião com 8 lugares;
- 3 bancadas;
- 4 cadeiras;
- 1 impressora;
- 1 scanner;
- 1 máquina de fotocópia;
- 3 estantes;
- 1 armário com chaves.

Há necessidade de um financiamento para a manutenção dos recursos humanos e materiais utilizados, já que os serviços prestados pelo CIM serão gratuitos. Somente fotocópias e levantamentos bibliográficos poderão ser cobrados, porém estes não serão suficientes para tanto.

O projeto de um CIM pode ser avaliado segundo vários aspectos, como produtividade/eficiência, qualidade e repercussão. Para avaliar esses aspectos, pode-se utilizar alguns indicadores.

Os indicadores para avaliar a produtividade e eficiência do centro podem ser o número de consultas de informação passiva, o tema solicitado, o profissional solicitante (farmacêutico, médico, dentista), o tempo para dar resposta e a relação entre consultas recebidas e efetivamente atendidas.

Para avaliar a qualidade dos serviços prestados, pode-se considerar o tempo para o fornecimento de respostas, as fontes utilizadas (sua atualização e confiabilidade) e o número de casos resolvidos. Entrevistas com usuários do centro também podem ser realizadas para que opinem sobre seu grau de satisfação.

Já a repercussão da implantação de um CIM em uma instituição pode ser avaliada considerando a influência das informações prestadas nas mudanças, entre outras, na terapêutica, nos padrões de prescrição e na conduta dos pacientes quanto à automedicação e à adesão ao tratamento.

Essas avaliações podem ser apresentadas sob a forma de tabelas e/ou gráficos que facilitem a avaliação e permitam quantificar o grau de sucesso ou insucesso do projeto. A avaliação do projeto será realizada semestralmente e apresentada a quem interessar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Conselho Federal de Farmácia (CFF). Cebrim/Sismed. Disponível em: URL: http://www.cff.org.br/pag1024x768.html.
2. D'Alessio R, Busto U, Girón N. Guía para el Desarrollo de Servicios Farmacéuticos Hospitalarios: Información de Medicamentos. Organização Pan-Americana da Saúde, 1997. Disponível em: http://www.opas.org.br/medicamentos/docs/hse-05-04.pdf.
3. Rosenberg JM, Koumis T, Nathan JP, Cicero LA, McGuire H. Current status of pharmacist-operated drug information centers in the United States. Am J Health Syst Pharm 2004;61(19):2023-32. In: Medline. Disponível em: URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15509125.
4. Vidotti CCF, Heleodoro NM, Arrais PSD, Hoefler R, Martins R, Castilho SR. Encontro dos Centros de Informação sobre Medicamentos do Brasil (2: 1998: Goiânia). Centro de informação sobre medicamentos: análise diagnóstica do Brasil. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, Organização Pan-Americana da Saúde, 2000. Disponível em: http://www.opas.org.br/medicamentos/docs/cim-adb.pdf.

CAPÍTULO 14

Medicamentos essenciais

INTRODUÇÃO

Medicamentos essenciais são aqueles que satisfazem as necessidades prioritárias de saúde da população. São selecionados pela relevância para a saúde pública, evidência de eficácia e segurança e comparação de custo-efetividade. Espera-se que os medicamentos essenciais estejam disponíveis no contexto de funcionamento dos serviços de saúde e em todos os momentos em quantidades adequadas, nas formas farmacêuticas apropriadas, com qualidade garantida, informação adequada e a um preço que o indivíduo e a comunidade possam pagar.

A implementação do conceito de medicamentos essenciais deve ser flexível e adaptável a uma grande diversidade de situações; e sua seleção e sua disponibilidade constituem-se em uma responsabilidade nacional. A seleção cuidadosa de um conjunto limitado de medicamentos essenciais resulta em maior qualidade de cuidado, melhor gerenciamento dos medicamentos (incluindo melhora da qualidade das prescrições) e maior custo-efetividade no uso dos recursos de saúde.

A LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS DA OMS

Muitos países exigem que um produto farmacêutico seja aprovado com base em eficácia, segurança e qualidade antes que possa ser prescrito. Além disso, a maioria das redes de cuidado de saúde e planos de saúde cobre so-

mente os custos de medicamentos que constam em uma lista selecionada. Os medicamentos de tais listas são escolhidos após o estudo daqueles usados para tratar condições particulares e da comparação do valor que agregam em relação ao seu custo. A Lista Modelo de Medicamentos Essenciais é um exemplo. Ela tem sido atualizada a cada dois anos desde 1977.

A Lista Modelo e seus procedimentos são considerados um guia para o desenvolvimento de listas nacionais e institucionais de medicamentos essenciais. Não foi proposta como um padrão global; entretanto, nos últimos 25 anos, a Lista Modelo levou à aceitação global do conceito de medicamentos essenciais como um meio poderoso para promover a equidade em saúde. No final de 1999, 156 Estados-membro tinham listas de medicamentos essenciais, das quais 127 eram atualizadas nos últimos cinco anos. Muitos países têm listas nacionais, enquanto alguns também têm listas provinciais ou estaduais. Listas nacionais de medicamentos essenciais em geral estão fortemente relacionadas com os protocolos nacionais para as práticas clínicas de atenção, usados no treinamento e na supervisão dos profissionais de saúde. As listas de medicamentos essenciais também orientam a compra e o abastecimento de medicamentos no setor público, esquemas de reembolso de medicamentos, doações e produção local. Muitas organizações internacionais, incluindo a Unicef e o UNHCR, assim como organizações não governamentais e agências internacionais de abastecimento sem fins lucrativos, têm adotado o conceito de medicamentos essenciais e baseado seu sistema de abastecimento principalmente na Lista Modelo.

Como um produto modelo, a lista da OMS tem como objetivo identificar medicamentos custo-efetivos para condições prioritárias, juntamente com as justificativas para sua inclusão, ligadas aos protocolos baseados em evidência clínica e com especial ênfase nos aspectos de saúde pública e considerações de valor financeiro. A informação disponível na Biblioteca de Medicamentos Essenciais (ver adiante) tem a intenção específica de apoiar os comitês no desenvolvimento de listas nacionais e institucionais de medicamentos essenciais.

A lista principal apresenta os medicamentos minimamente necessários para o sistema de cuidado básico da saúde, enumerando os medicamentos mais eficazes e custo-efetivos para condições prioritárias. As condições prioritárias são selecionadas com base na relevância atual e futura em saúde e no potencial de tratamento seguro e custo-efetivo.

A lista complementar apresenta os medicamentos essenciais para doenças prioritárias e que sejam eficazes, seguros e custo-efetivos, mas não ne-

cessariamente de preço acessível e/ou que podem exigir serviços ou unidades de saúde especializadas.

O símbolo quadrado indica que o medicamento deve ser visto como um representante quimicamente equivalente com larga experiência de uso dentro de uma classe farmacológica. Em geral, o medicamento presente na Lista Modelo deveria ser o equivalente terapêutico menos custoso dentro do grupo. As listas nacionais não devem usar símbolos desse tipo e precisam ser mais específicas em sua seleção final, na dependência da disponibilidade local e do preço.

Os procedimentos para atualização da Lista Modelo estão alinhados com o processo recomendado pela OMS para o desenvolvimento de protocolos da prática clínica. Os componentes-chave constituem um caminho sistematizado para coletar e revisar evidências e um processo transparente de desenvolvimento com muitas etapas e revisão externa. Esse processo pretende ser um modelo para o desenvolvimento ou a atualização de protocolos clínicos nacionais ou institucionais e listas de medicamentos essenciais. A informação detalhada do processo, a informação incluída no formulário de sugestões para alteração da lista e a revisão do processo estão disponíveis no site de medicamentos da OMS (<http://www.who.int/medicines>).

Critérios de seleção

A escolha dos medicamentos essenciais depende de múltiplos fatores, incluindo a relevância pública e dados adequados. Caso seja apropriado, também são consideradas a estabilidade em variadas condições, a necessidade de meios especiais para diagnóstico ou tratamento e as propriedades farmacocinéticas. Quando não estiver disponível evidência científica adequada sobre o tratamento corrente para uma doença prioritária, o comitê de especialistas pode igualmente deferir a questão até que maior evidência esteja disponível ou optar por fazer recomendações baseadas em opiniões e experiências de especialistas.

A maioria dos medicamentos essenciais deve ser formulada como medicamentos simples. Os produtos com combinações em doses fixas são selecionados apenas quando a associação tenha comprovada vantagem em efeito terapêutico, segurança e adesão em relação aos compostos simples administrados separadamente.

Nas comparações de custos entre medicamentos, são considerados os custos do tratamento completo, e não somente os custos unitários dos medicamentos. As comparações de custo e custo-efetividade podem ser feitas entre tratamentos alternativos dentro do mesmo grupo terapêutico, mas geralmente não serão feitas entre categorias terapêuticas (p. ex., entre tratamento de tuberculose e de malária). O custo absoluto do tratamento não constituirá uma razão para excluir um medicamento que preencha os demais critérios da Lista Modelo. O status da patente do medicamento não é considerado na seleção para a Lista Modelo.

Na adaptação da Lista Modelo da OMS às necessidades nacionais, os países geralmente consideram fatores como: demografia local e modelos de doenças, tipos de unidades de saúde existentes, treinamento e experiência do pessoal disponível, disponibilidade local de produtos farmacêuticos específicos, recursos financeiros e outros fatores locais.

A BIBLIOTECA DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS DA OMS

Além da informação de que um medicamento está ou não na Lista Modelo, é importante para os comitês nacionais ou institucionais de seleção ter acesso a informações que subsidiem a seleção de medicamentos essenciais, como resumos de protocolos clínicos relevantes da OMS, as mais importantes revisões sistemáticas, referências importantes e indicativos de informação sobre custos. Outras informações estão também ligadas aos medicamentos da Lista Modelo, como o Formulário Modelo da OMS e informações sobre nomenclatura e padrões de garantia de qualidade. Todas essas informações são apresentadas no site da OMS, em WHO Essential Medicines Library (<http://www.who.int/medicines>), com a intenção de facilitar o trabalho dos comitês nacionais. A biblioteca está em construção e será expandida ao longo do tempo.

Qualidade dos produtos

Deve ser prioridade assegurar que os medicamentos, ao estarem disponíveis, tenham sido produzidos de acordo com as boas práticas de fabricação e sejam de qualidade assegurada. Os fatores que deverão ser considerados são:

- conhecimento e credibilidade da origem do produto;
- estabilidade farmacêutica do produto, particularmente no ambiente em que será utilizado;
- quando relevante, informações de biodisponibilidade e bioequivalência.

É recomendado que os medicamentos sejam adquiridos de fabricantes conhecidos, de seus representantes acreditados ou de agências internacionais reconhecidas e que sejam aplicados os mais acurados padrões na seleção desses fornecedores.

Promoção do uso racional

A seleção de medicamentos essenciais é somente um dos passos para melhorar a qualidade do cuidado à saúde. Essa iniciativa deve ser seguida pelo uso apropriado dos medicamentos selecionados. Cada indivíduo deve receber o medicamento correto, na dose adequada, por um período adequado, com a informação apropriada, com acompanhamento do tratamento e por um custo que possa pagar. Em cada país e unidade de saúde isso é influenciado por variados fatores, como decisões reguladoras, sistemas de aquisição, informação, treinamento e contexto em que os medicamentos são prescritos ou recomendados.

Para obter segurança, efetividade e prudência no uso dos medicamentos essenciais, devem estar disponíveis informações relevantes, confiáveis e independentes. Os profissionais de saúde devem receber instruções sobre o uso de medicamentos, não somente em seu treinamento de formação, mas também durante sua carreira. Os profissionais com maior treinamento devem ser encorajados a educar os outros. Os prestadores de cuidados e responsáveis pela dispensação de medicamentos devem aproveitar, no momento da dispensação, todas as oportunidades para informar os consumidores acerca do uso racional desses produtos, inclusive sobre automedicação.

Governos, universidades e associações profissionais têm a grande responsabilidade de colaborar na adequação dos cursos de graduação, pós-graduação e educação continuada em farmacologia clínica, terapêutica e informação sobre medicamentos. O ensino da farmacoterapia baseado em problemas tem se mostrado uma estratégia efetiva nesta área. A informação apropriada sobre medicamentos, se bem apresentada, assegura que eles sejam

utilizados adequadamente e reduz seu uso inapropriado. O Ministério da Saúde deve tomar para si a responsabilidade de prover tais informações. A atividade de informação independente sobre medicamentos deve estar apropriadamente fundamentada e, se necessário, financiada pelo orçamento de cuidado à saúde. Um número cada vez maior de fontes eletrônicas de informação sobre medicamentos facilmente acessíveis começa a ficar disponível em muitos locais e pode servir como base para sistemas confiáveis de informação sobre medicamentos.

Protocolos clínicos padronizados (PCP) são ferramentas efetivas para apoiar os profissionais de saúde na escolha dos medicamentos mais apropriados para um determinado paciente em uma dada condição. Os PCP devem ser desenvolvidos em nível nacional e/ou local e devem ser atualizados com regularidade. Não é suficiente desenvolver protocolos clínicos padronizados desvinculados de um programa de educação e treinamento para encorajar seu uso.

Comitês de medicamentos e terapêutica

Os comitês de medicamentos e terapêutica devem ter importante papel em auxiliar o desenvolvimento e a implementação de um programa efetivo de medicamentos essenciais. Esses comitês deveriam encorajar a seleção de produtos para uso local a partir da lista nacional de medicamentos essenciais, mensurar e avaliar o uso deles em seu próprio meio e realizar intervenções para melhorar esse uso. Existe boa evidência de que envolver o comitê de medicamentos e terapêutica e os prescritores no desenvolvimento dos protocolos pode contribuir para melhorar o comportamento prescritivo.

Mensurando e monitorando o uso

Os estudos de utilização de medicamentos são aqueles que lidam com desenvolvimento, regulação, comercialização, distribuição, prescrição, dispensação e uso de medicamentos em uma sociedade, com especial ênfase nos resultados médicos, sociais e econômicos. Eles podem prover indicadores de consumo em determinado país, área ou instituição. O consumo pode ser quantificado como despesa financeira (tanto em termos absolutos como em porcentagem do orçamento total em saúde), número de unidades ou dose diária definida. Tais estudos podem ter o objetivo de descrever o con-

sumo de todos os medicamentos ou de determinado grupo ou classe terapêutica. A classificação anátomo-terapêutica-química (ATC) é uma ferramenta útil para comparações internacionais do uso de medicamentos. Os estudos de utilização de medicamentos podem ser orientados ao medicamento (uso de um medicamento ou grupo em particular) ou a problemas (no tratamento de uma condição ou doença em particular).

A eficácia de um medicamento é definida de forma mais confiável com base em ensaios clínicos randomizados que, se bem conduzidos, provêm a mais confiável estimativa de efeito de um tratamento ou de um novo medicamento. Os ensaios clínicos não podem ser conduzidos em todas as populações ou situações possíveis e seus resultados devem, portanto, ser transferidos com cautela para a prática clínica de rotina. Os estudos de utilização de medicamentos objetivam prover evidência sobre o uso e os efeitos dos medicamentos em condições de rotina, podendo então prover evidência adicional para a avaliação de efetividade.

Tais estudos constituem importante ferramenta para a identificação dos fatores ou elementos do processo terapêutico que necessitem de melhoria ou alteração. Os resultados devem ser considerados quando se tomam iniciativas reguladoras, na seleção de medicamentos, na informação, no treinamento e no ensino. Comitês institucionais e unidades de medicamentos e terapêutica devem promover estudos de utilização de medicamentos e outros métodos para a vigilância do uso dos medicamentos e seus efeitos.

Monitoramento da segurança e farmacovigilância

A vigilância da segurança dos medicamentos é parte da vigilância mais geral do seu uso. O objetivo das várias formas de farmacovigilância é a identificação de novos efeitos adversos de medicamentos, não descritos previamente, para quantificar seu risco e para comunicar autoridades reguladoras, profissionais de saúde e, quando relevante, a população. As notificações voluntárias dos efeitos adversos dos medicamentos, sobre as quais se baseia o Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos da OMS, têm sido efetivas na identificação de vários efeitos previamente não descritos. Os sistemas de notificação voluntária e outros métodos para compilar séries de casos podem identificar certos problemas locais de segurança e ser a base para intervenções específicas, reguladoras ou educacionais. A magnitude do risco de efeitos adversos geralmente é avaliada com os métodos epidemio-

lógicos observacionais, como caso-controle, coorte e estudos populacionais. Cada país e instituição deve empreender esquemas simples, objetivando a identificação de problemas relacionados com a segurança.

Rename

A Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) é uma lista de medicamentos que deve atender às necessidades de saúde prioritárias da população brasileira. Deve ser um instrumento mestre para as ações de assistência farmacêutica no SUS. Relação de medicamentos essenciais é uma das estratégias da política de medicamentos da Organização Mundial da Saúde (OMS) para promover o acesso e uso seguro e racional de medicamentos. Foi adotada há mais de 25 anos, em 1978, pela OMS e continua sendo norteadora de toda a política de medicamentos da Organização e de seus países membros.

Essa relação é constantemente revisada e atualizada pela Comissão Técnica e Multidisciplinar de Atualização da Rename (Comare), instituída pela Portaria GM n. 1.254/2005, e composta por órgãos do governo, incluindo instâncias gestoras do SUS, universidades, entidades de representação de profissionais de saúde. O CFF é um das entidades-membro dessa Comissão, sendo representado por técnicos do Cebrim/CFF, o qual participa ativamente do processo de revisão da Rename desde 2001.

A última atualização da Rename foi publicada em 2010 e está disponível no sítio do Ministério da Saúde (<www.saude.gov.br>).

Programa Farmácia Popular

O Programa Farmácia Popular do Brasil vem a ser uma iniciativa do Governo Federal que cumpre uma das principais diretrizes da Política Nacional de Assistência Farmacêutica. Foi implantado por meio da Lei n. 10.858, de 13 de abril de 2004, que autoriza a Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) a disponibilizar medicamentos mediante ressarcimento, e pelo Decreto n. 5.090, de 20 de maio de 2004, que regulamenta a Lei 10.858 e institui o Programa Farmácia Popular do Brasil.

As unidades próprias contam com um elenco de 112 itens, entre medicamentos e o preservativo masculino, os quais são dispensados pelo seu valor de custo, representando uma redução de até 90% do valor de mercado.

A condição para a aquisição dos medicamentos disponíveis nas unidades, neste caso, é a apresentação de documento com foto, no qual conste seu CPF, juntamente com uma receita médica ou odontológica. É importante ressaltar que somente a Rede Própria aceita receitas prescritas por dentistas.

Em 9 de março de 2006, por meio da Portaria n. 491, o Ministério da Saúde expandiu o Programa Farmácia Popular do Brasil, aproveitando a rede instalada do comércio varejista de produtos farmacêuticos, bem como a cadeia do medicamento. Essa expansão foi denominada "Aqui Tem Farmácia Popular" e funciona mediante o credenciamento da rede privada de farmácias e drogarias comerciais, com o intuito de levar o benefício da aquisição de medicamentos essenciais a baixo custo a mais lugares e mais pessoas, aproveitando a dinâmica da cadeia farmacêutica (produção *vs*. distribuição *vs*. varejo), por meio da parceria entre o Governo Federal e o setor privado varejista farmacêutico.

A Portaria 491/2006 também apresentava os valores de referência a serem aplicados para as unidades farmacotécnicas de cinco princípios ativos indicados para o tratamento da hipertensão e quatro para o tratamento do diabetes, definidos com base na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename). Adotando o sistema de copagamento, o usuário paga até 10% do valor de referência estabelecido pelo Ministério da Saúde para cada um dos princípios ativos dos medicamentos que fazem parte do elenco do Programa, além da possível diferença entre este valor e o valor de venda praticado pelo estabelecimento.

Em junho de 2007, o elenco de medicamentos do "Aqui Tem Farmácia Popular" foi ampliado, sendo incluídos os contraceptivos. Em fevereiro de 2010, um conjunto de medidas de combate à Gripe A (H1N1) foi adotado pelo Ministério da Saúde, entre elas, a inclusão do fosfato de oseltamivir no elenco do Programa. Em abril do mesmo ano, houve a inclusão da insulina regular, ampliando o elenco de medicamentos indicados para o diabetes, bem como o atendimento da dislipidemia, com a incorporação da sinvastatina. Em outubro de 2010, o Programa ampliou o elenco de medicamentos indicados para o tratamento da hipertensão e passou a atender novas doenças, tendo sido incluídos medicamentos para o tratamento da osteoporose, rinite, asma, Parkinson e glaucoma. A incontinência urinária para idosos passou a ser atendida com a inclusão das fraldas geriátricas.

A partir de 2011, o Programa passou a disponibilizar os medicamentos indicados para o tratamento da hipertensão e do diabetes sem custos para

os usuários. Esta campanha foi denominada "Saúde Não Tem Preço" (SNTP). A Portaria 184/2011, assinada em 3 de fevereiro de 2011, determinou que, a partir do dia 14 de fevereiro, todas as farmácias da Rede Própria, bem como as farmácias e drogarias credenciadas do "Aqui Tem Farmácia Popular" ficassem obrigadas a praticar os preços de dispensação e os valores de referência até o dia 14 de fevereiro de 2011, garantindo assim a gratuidade para esses medicamentos. A partir de 4 de junho, o Ministério da Saúde também passou a disponibilizar para a população, por meio do SNTP, três medicamentos para o tratamento da asma, disponíveis em oito apresentações de forma totalmente gratuita. Os medicamentos disponíveis para asma são: brometo de ipratrópio, diproprionato de beclometasona e sulfato de salbutamol. Nas unidades da Rede Própria, está disponível somente o medicamento sulfato de salbutamol em três apresentações.

Além dos medicamentos gratuitos para hipertensão, diabetes e asma, o Programa oferece mais 11 itens, entre medicamentos e a fralda geriátrica, com preços até 90% mais baratos utilizados no tratamento de dislipidemia, rinite, mal de Parkinson, osteoporose e glaucoma, além de contraceptivos e fraldas geriátricas para incontinência urinária.

O "Aqui Tem Farmácia Popular" visa a atingir aquela parcela da população que não busca assistência no SUS, mas tem dificuldade para manter tratamento medicamentoso por causa do alto preço dos medicamentos. Nesse sentido, uma das ações do Plano Brasil Sem Miséria, criado em 2011, com o objetivo de elevar a renda e as condições de bem-estar da população, rompendo barreiras sociais, políticas, econômicas e culturais, consiste na distribuição de medicamentos para hipertensos e diabéticos por meio do Programa Farmácia Popular do Brasil.

A Portaria n. 971, publicada em 17 de maio de 2012, foi substituída pela Portaria n. 111, publicada no Diário Oficial da União em 29/01/2016, e que passa a vigorar a partir do dia 12/02/2016.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Farmacia Popular do Brasil. Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/sctie/farmacia-popular.Acesso em: 13 abr. 2016.
2. Brasil. Conselho Federal de Farmácia. RENAME. Disponível em: http://www.cff.org.br/pagina.php?id=140. Acesso em: 13 de abr. 2016.

3. Organização Mundial da Saúde. 12ª Lista de Medicamentos Essenciais. Disponível em: http://www.who.int/medicines/organization/par/edl/eml2002intro_por.pdf.
4. WHO. Development of WHO Practice Guidelines: recommended process. Genebra: WHO; 2001. Document WHO/EIP (Oct, 2001).
5. WHO. Guide to good prescribing. Genebra: WHO; 1994. Document WHO/DAP (Nov, 1994).
6. WHO. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. 5. ed. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2001.

CAPÍTULO 15

Pesquisa clínica

INTRODUÇÃO

Uma das áreas de grande crescimento da farmácia clínica no Brasil é a farmacologia clínica e, consequentemente, as pesquisas clínicas de medicamentos. Considerando que a área farmacêutica é a segunda maior em movimentação financeira no mundo, atrás somente do setor petroquímico, e que os medicamentos representam os maiores custos dos sistemas de saúde (SUS, planos de saúde, seguradoras de saúde e empresas de medicina de grupo), há uma necessidade crescente de profissionais farmacêuticos qualificados para a realização dessas atividades.

Com o estabelecimento de uma política de medicamentos genéricos no Brasil e a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) no final da década de 1990, a legislação farmacêutica sofreu grandes alterações e o rigor para registro de produtos cresceu substancialmente, tornando necessária inclusive a realização de testes clínicos no país. Neste contexto, o Brasil, com suas características multirraciais e mão de obra qualificada, propiciou a montagem e estruturação de muitos cursos de especialização em farmacologia clínica no início do século XXI, entre os quais podemos citar o da Faculdade de Administração do Instituto de Pesquisas Hospitalares (IPH), na cidade de São Paulo (SP).

A Sociedade Brasileira de Profissionais em Pesquisa Clínica (SBPPC), uma entidade civil sem fins lucrativos, idealizada e fundada em junho de 1999 pela doutora Greyce Lousana, é a primeira associação brasileira a se preocupar com todos os profissionais que direta ou indiretamente participam do processo de condução de estudos em seres humanos.

Para iniciarmos o aprofundamento deste assunto, devemos levar em consideração que o desenvolvimento de novos fármacos está vinculado em grande parte à necessidade de lucros das empresas farmacêuticas, que continuam a ser os maiores patrocinadores de pesquisa na área. A maioria dos governos controla os testes e a eventual aprovação dos medicamentos para a comercialização. Vários métodos foram desenvolvidos buscando verificar a eficácia das drogas.

Entre os objetivos de uma política de regulamentação de pesquisas clínicas, podemos citar a proteção do público em razão do conflito de interesses entre as necessidades de lucro das indústrias farmacêuticas e a necessidade da população de que o medicamento seja efetivamente benéfico.

Aplicar padrões de comprovação da eficácia e da segurança das drogas, de modo que os clínicos tenham a confiança de que elas foram adequadamente testadas, é extremamente necessário. Também é fundamental a definição das competências das entidades fiscalizadoras.

Como citado anteriormente, com a criação da Anvisa foi necessário estabelecer políticas que definam que dados animais são suficientes antes da realização de testes com seres humanos e em que condições esses ensaios podem ser realizados. Esses dados são vinculados à normatização complementar do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (Ibama). Até mesmo as questões ligadas à propaganda e às informações constantes nas bulas dos produtos industrializados passam pelo crivo da farmacologia clínica.

Após esta breve introdução, verifica-se que o profissional da pesquisa clínica pode atuar em vários segmentos. Ele pode, por exemplo, ser técnico da Anvisa e dos estados e municípios, trabalhar em institutos de pesquisa públicos, atuar nas áreas de pesquisa das indústrias farmacêuticas ou ainda no atendimento a clientes e com assuntos regulatórios (*regulatory affairs*).

TIPOS DE TESTES COM FÁRMACOS

Os testes com novos fármacos envolvem desde animais de experimentação até seres humanos. A fase pré-clínica antecede a pesquisa com humanos e engloba várias etapas desde a descoberta da nova droga por meio de estudos farmacognósicos, químicos, farmacêuticos e farmacológicos. A presença de efeitos farmacológicos *in vitro* e *in vivo* constitui a justificativa

para as considerações sobre prováveis efeitos benéficos de uma droga. Esses dados são fundamentais antes de se investigar seu uso em humanos, uma vez que sempre existem riscos para os pacientes que participam dos ensaios clínicos.

Nos experimentos com animais, frequentemente referidos como desenvolvimento pré-clínico de uma droga, pesquisam-se dados em modelos animais das patologias ou das síndromes humanas que são alvo terapêutico do medicamento. O sucesso desses modelos em prever o resultado em humanos varia amplamente, dependendo do grau de proximidade da fisiopatologia do modelo com a fisiopatologia humana. Os animais também são utilizados na investigação da relação entre a dose da droga e as concentrações determinantes de efeitos benéficos e tóxicos. Esses procedimentos podem direcionar a dosagem inicial da droga em humanos, de modo que as primeiras doses testadas nas pessoas não sejam escolhidas ao acaso.

Também é possível expor os animais a doses muito maiores das substâncias para poder prever o que acontecerá nos humanos em casos de intoxicação ou dosagem excessiva. Muitas vezes a pesquisa de uma nova droga para exatamente nesta fase, pois os efeitos adversos inviabilizam os testes clínicos e a futura comercialização. Os animais também são utilizados para a investigação dos efeitos carcinogênicos e teratogênicos.

Os aspectos éticos das pesquisas envolvendo animais vêm ganhando grande repercussão nos últimos anos. Até mesmo aulas práticas de farmacologia básica vêm sendo questionadas por organizações não governamentais como a Sociedade Protetora dos Animais e órgãos públicos como o Ibama. Deve-se analisar a questão com bastante cautela, pois um rigor excessivo nesse sentido pode impedir o avanço tecnológico na área farmacêutica.

Os ensaios clínicos começam depois da obtenção de dados suficientes que justifiquem os testes de uma nova droga em humanos. As fases do desenvolvimento de uma nova droga foram designadas fase I, fase II, fase III e fase de pós-marketing. Para melhor compreensão dessas fases da pesquisa clínica são necessários alguns conceitos e termos que serão abordados a seguir.

TERMINOLOGIA DOS ENSAIOS CLÍNICOS

- Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep): instância colegiada, de natureza consultiva, deliberativa, normativa, educativa, inde-

pendente, vinculada ao Conselho Nacional de Saúde e criada de acordo com a Resolução CNS n. 196/96.

- Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): colegiado interdisciplinar e independente, com "munus público", de caráter consultivo, deliberativo e educativo, registrado na Conep, conforme a Resolução CNS n. 196/96; criado para defender os interesses dos sujeitos das pesquisas em sua integridade e dignidade e para contribuir com o desenvolvimento das pesquisas dentro de padrões éticos.
- Comunicado Especial (CE): documento de caráter autorizador, emitido pela Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos (Gepec), que permite a execução do protocolo de pesquisa em um determinado centro de pesquisa e, quando for o caso, a importação do(s) produto(s) envolvido(s) no protocolo.
- Controle: terapia estabelecida (ou um placebo, se não houver terapia estabelecida) contra a qual a eficácia de um novo agente possa ser comparada.
- Duplo-cego: nem os profissionais de saúde nem os pacientes sabem quais são os pacientes que estão recebendo a droga-teste ou a droga-controle para evitar qualquer tendenciosidade sobre a qualidade da terapia.
- Ensaio paralelo: pelo menos dois protocolos são testados simultaneamente, mas os pacientes recebem somente uma terapia.
- Ensaio permuta: os pacientes recebem uma terapia em sequência da outra e, portanto, servem como seus próprios controles.
- Instituição de pesquisa: organização pública ou privada, legitimamente constituída e habilitada, na qual são realizadas pesquisas clínicas. Para a presente resolução, o termo "centro de pesquisa" é usado como sinônimo de "instituição de pesquisa".
- Organização representativa para pesquisa clínica (ORPC): qualquer empresa regularmente instalada em território nacional que assuma parcialmente ou totalmente as atribuições de patrocinador do ensaio clínico.
- Pesquisa clínica: qualquer investigação em seres humanos, com produtos registrados ou passíveis de registro, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacocinéticos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos do(s) produto(s) investigado(s), e/

ou identificar eventos adversos ao(s) produto(s) em investigação, averiguando sua segurança e/ou eficácia.

- Pesquisador responsável: pessoa responsável pela coordenação e realização da pesquisa em um determinado centro, e pela integridade e bem-estar dos sujeitos da pesquisa, após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, com respeito à manutenção dos critérios éticos para todos os procedimentos ao longo do estudo. Os termos "pesquisador responsável" e "investigador responsável" são considerados sinônimos.
- Protocolo de pesquisa: documento que contempla uma descrição da pesquisa em seus aspectos fundamentais e informações relativas ao sujeito da pesquisa, à qualificação dos pesquisadores e a todas as instâncias responsáveis.
- Randomizado: os pacientes participantes do ensaio possuem a mesma probabilidade de receber o agente teste ou o controle, de modo que os fatores que possam afetar o resultado, que não a terapia testada, são igualmente distribuídos nos grupos controle e experimental.
- Registro aberto: o oposto do duplo-cego. Tanto paciente como pesquisador sabem o que o primeiro está recebendo.
- Simples-cego: os profissionais de saúde sabem qual tratamento o paciente está recebendo, mas o paciente não.

FASES DA PESQUISA CLÍNICA

- Fase I: denota os primeiros estudos em humanos, realizados sob intensa supervisão. Geralmente são estudos simples-cegos, buscando a menor dose que não pode ser tolerada em razão de toxicidade inaceitável. Os testes subsequentes são desenvolvidos com doses menores do que essa. Tradicionalmente, esses estudos são realizados em indivíduos saudáveis, mas vêm sendo substituídos pelo tipo de paciente ao qual a droga se aplica.
- Fase II: inicia-se depois de definida a dose tolerada. Os estudos dessa fase são realizados com pacientes para os quais a nova droga é dirigida, com efeitos potencialmente benéficos. Nessa fase, uma droga hipoglicemiante oral, por exemplo, deve ser testada em pacientes diabéticos. O principal objetivo dessa fase é verificar se a droga de fato

apresenta os efeitos sugeridos nos testes pré-clínicos, definir sua farmacocinética e relacionar suas concentrações plasmáticas com seus efeitos. A influência das hepatopatias e nefropatias na eliminação de uma droga também é investigada e são exploradas as interações farmacocinéticas e farmacoterapêuticas da nova droga com outras já conhecidas. Esses estudos da fase II podem ser simples ou duplo-cegos e podem ser projetados em paralelo ou em permutas, com alocação randomizada dos pacientes nos grupos de tratamento.

- Fase III: consiste em ensaios clínicos definitivos que estabelecerão a eficácia e a segurança da nova droga. Sempre que possível, os ensaios são feitos no formato duplo-cego, randomizado e controlado, e quase sempre são projetados em paralelo. As estatísticas devem ser levadas em consideração ao se projetar o formato e o tamanho dos ensaios clínicos.
- Fase pós-marketing (também chamada de fase IV): fase de acompanhamento após o registro do fármaco para venda no comércio. É representada pelas ações de farmacovigilância e consiste no acompanhamento do uso amplo do medicamento por um longo período.

ASPECTOS REGULATÓRIOS

No Brasil, a normatização do segmento de pesquisa clínica tem sido constantemente atualizada, e, no momento, podemos citar a Resolução RDC n. 219, de 20 de setembro de 2004, que aprova o regulamento para elaboração de dossiê para a obtenção de Comunicado Especial (CE) para a realização de pesquisa clínica com medicamentos e produtos para a saúde e seus anexos.

Para a obtenção do Comunicado Especial para a realização de pesquisa clínica com medicamentos e produtos para a saúde, o patrocinador do estudo deverá elaborar um dossiê. Em caso de estudos patrocinados por entidades financeiras nacionais ou internacionais de fomento à pesquisa, entidades filantrópicas ou organizações não governamentais (ONGs), o dossiê deverá ser elaborado pelo responsável pela condução do estudo em território nacional e deverá ser composto dos seguintes documentos: formulários de petição devidamente preenchidos e originais (conforme os modelos obtidos na página eletrônica da Anvisa); ofício de encaminhamento do

protocolo de pesquisa clínica, oriundo do pesquisador responsável, do patrocinador ou, quando houver, de ORPCs, à Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisas e Ensaios Clínicos (Gepec), da Anvisa, citando o título da pesquisa, o pesquisador responsável, o CEP que concedeu a aprovação ética do protocolo (ou, quando for o caso, segundo as normas vigentes, a Conep), e a instituição em que ela será realizada; declaração de responsabilidade do patrocinador, assinada pelo seu representante legal, ou declaração de responsabilidade do pesquisador responsável, quando não houver patrocinador, informando o título da pesquisa, o pesquisador responsável e a instituição na qual será realizada, assumindo a responsabilidade de dar assistência integral às complicações e danos decorrentes do uso do produto sob investigação utilizado de acordo com o previsto pelo protocolo, considerando os riscos previstos ou não.

Dossiês protocolados por ORPCs deverão apresentar uma cópia autenticada do acordo escrito, datado e assinado entre a ORPC e o patrocinador do estudo, que deverá conter as delegações e distribuição de tarefas e as obrigações legais de cada uma das partes.

É necessário fornecer também uma declaração do patrocinador que apresente de forma detalhada o orçamento previsto do estudo; ela deve especificar os gastos com visitas médicas e de outros profissionais de saúde, materiais hospitalares, exames subsidiários (laboratoriais e radiológicos, entre outros) e equipamentos diversos, além de uma declaração na qual o patrocinador assegure assistência para o tratamento de eventuais reações adversas e quaisquer danos inerentes ao produto e aos procedimentos aos quais os participantes da pesquisa forem submetidos.

No processo constará a comprovação de que o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição em que será realizada a pesquisa está devidamente registrado e aprovado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) do Conselho Nacional de Saúde (cópia do documento de aprovação da Conep); constará ainda documento de aprovação pelo CEP por meio de parecer consubstanciado aprovando o protocolo clínico do ponto de vista da ética e seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, com o nome do pesquisador responsável pela condução da pesquisa. Quando for o caso, deve-se incluir documento de aprovação pela Conep, de acordo com as normas e diretrizes do Conselho Nacional de Saúde (CNS) sobre pesquisas envolvendo seres humanos. Também faz parte do processo o protocolo de pesquisa em português, de acordo com os requisitos das resoluções do CNS

ns. 196/96 (capítulo VI) e 251/97 (capítulo VII) e, nos casos omissos, seguindo as recomendações harmonizadas internacionalmente.

Se o produto for comercializado em outros países, deve-se informar seu estado de registro naqueles países, além de informar o estado de seu registro na Anvisa, o que deve incluir dados sumários sobre a realização de pesquisas em outros países (listando-os), números de centros e sujeitos, data de início e término da pesquisa nos diversos centros, além de datas previstas de encerramento das visitas do último sujeito do estudo.

Fechando o dossiê, deve haver uma descrição do planejamento total da pesquisa que informe os demais pesquisadores e centros de pesquisa participantes no país, e sua situação junto à Anvisa. Também deve ser anexado o *curriculum vitae* do investigador responsável e dos demais pesquisadores envolvidos na pesquisa no centro peticionado.

Cabe à Anvisa a segurança e o sigilo de todas as informações contidas no CD-ROM enviado para aprovação. As emendas ao protocolo de pesquisa sujeitas à aprovação pelo CEP devem ser enviadas à Anvisa pelo patrocinador ou pelo seu representante legal em forma de aditamento. Tais emendas devem estar acompanhadas de cópia em CD-ROM (arquivos com extensão pdf ou doc). As emendas sujeitas à aprovação do CEP devem ser submetidas à Anvisa com cópia de sua aprovação. O patrocinador deverá protocolar na Anvisa relatórios sobre a pesquisa, com periodicidade anual, e um relatório final, que pode ser apresentado juntamente com o que é previsto para eventos adversos. Caso não haja patrocinador, o pesquisador responsável deverá enviar os relatórios.

Para a aprovação de uma pesquisa clínica no que concerne aos seus aspectos técnico-científicos e à emissão do respectivo Comunicado Especial, a Gepec/Anvisa fará a análise do processo e poderá, a qualquer momento, solicitar ao patrocinador mais informações sobre o embasamento técnico-científico do ensaio e sugerir alterações, quando for o caso. A instituição poderá também, durante o transcurso de uma pesquisa clínica, solicitar mais informações ao patrocinador e/ou realizar auditorias reguladoras para verificar o grau de adesão da pesquisa às "boas práticas clínicas" e à legislação brasileira vigente.

Dependendo do relatório de sua auditoria, da análise de eventos adversos relatados ou de informações que venham a se tornar disponíveis, a Anvisa poderá determinar a interrupção temporária do estudo, a suspensão das atividades de pesquisa clínica do investigador envolvido na condução ina-

dequada de um protocolo de pesquisa ou mesmo o cancelamento definitivo de um ensaio clínico.

A aprovação de estudos envolvendo medicamentos novos ou outros produtos para a saúde ainda não registrados no Brasil, desenvolvidos e fabricados em território nacional, dar-se-á mediante a apresentação da documentação prevista na presente resolução, acompanhada de uma notificação da fabricação de lotes especiais destinados exclusivamente à pesquisa clínica quando o estudo envolver medicamentos ainda não aprovados no país. É obrigatória a apresentação de notificação de fabricação de qualquer lote comercial para estudos da fase IV.

ASPECTOS ÉTICOS EM PESQUISA CLÍNICA

As pesquisas que envolvem seres humanos devem atender a exigências éticas e científicas fundamentais. A ética da pesquisa implica o Consentimento Livre e Esclarecido dos indivíduos-alvo e a proteção dos grupos vulneráveis e legalmente incapazes (autonomia). Nesse sentido, a pesquisa que envolver seres humanos deverá sempre tratá-los em sua dignidade, respeitá-los em sua autonomia e defendê-los em sua vulnerabilidade; também deverá ponderar entre riscos e benefícios, tanto atuais como potenciais, individuais ou coletivos (beneficência), comprometendo-se com o máximo de benefícios e o mínimo de danos e riscos; garantir que danos previsíveis serão evitados (não maleficência); e deverá ter relevância social, com vantagens significativas para os sujeitos da pesquisa e minimização do ônus para os sujeitos vulneráveis, o que garante a igual consideração dos interesses envolvidos, não perdendo o sentido de sua destinação sócio-humanitária (justiça e equidade).

Todo procedimento de qualquer natureza que envolva seres humanos e cuja aceitação ainda não esteja consagrada na literatura científica será considerado como pesquisa e, portanto, deverá obedecer às diretrizes da presente resolução. Os procedimentos referidos incluem os de natureza instrumental, ambiental, nutricional, educacional, sociológica, econômica, física, psíquica ou biológica, entre outros, sejam eles farmacológicos, clínicos ou cirúrgicos e de finalidade preventiva, diagnóstica ou terapêutica.

A pesquisa em qualquer área do conhecimento que envolva seres humanos deverá observar as seguintes exigências:

a. ser adequada aos princípios científicos que a justifiquem e ter possibilidades concretas de responder a incertezas;
b. estar fundamentada na experimentação prévia realizada em laboratórios, animais ou em outros fatos científicos;
c. ser realizada somente quando o conhecimento que se pretende obter não possa ser alcançado por outro meio;
d. prevalecer sempre as probabilidades dos benefícios esperados sobre os riscos previsíveis;
e. obedecer a metodologia adequada. Se houver necessidade de distribuição aleatória dos sujeitos da pesquisa em grupos experimentais e de controle, assegurar que, *a priori*, não seja possível estabelecer as vantagens de um procedimento sobre outro por meio da revisão da literatura, métodos observacionais ou métodos que não envolvam seres humanos;
f. ter plenamente justificada, quando for o caso, a utilização de placebo, em termos de não maleficência e de necessidade metodológica;
g. contar com o Consentimento Livre e Esclarecido do sujeito da pesquisa e/ou seu representante legal;
h. contar com os recursos humanos e materiais necessários que garantam o bem-estar do sujeito da pesquisa, devendo ainda haver adequação entre a competência do pesquisador e o projeto proposto;
i. prever procedimentos que assegurem a confidencialidade das informações dos sujeitos e a sua privacidade, além da proteção da imagem e a sua não estigmatização, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, prestígio e/ou questões econômico-financeiras;
j. ser desenvolvida preferencialmente em indivíduos com autonomia plena. Indivíduos ou grupos vulneráveis não devem ser sujeitos de pesquisa quando a informação desejada possa ser obtida por meio de sujeitos com plena autonomia, a menos que a investigação possa trazer benefícios diretos aos vulneráveis. Nesses casos, o direito dos indivíduos ou grupos que queiram participar da pesquisa deve ser assegurado, desde que seja garantida a proteção à sua vulnerabilidade e incapacidade legalmente definida;
k. respeitar sempre os valores culturais, sociais, morais, religiosos e éticos, bem como os hábitos e costumes quando as pesquisas envolverem comunidades;

l. garantir que as pesquisas em comunidades, sempre que possível, traduzir-se-ão em benefícios cujos efeitos continuem a se fazer sentir após sua conclusão. O projeto deve analisar as necessidades de cada um dos membros da comunidade e as diferenças presentes entre eles, explicitando como será assegurado o respeito a elas;
m. garantir o retorno dos benefícios obtidos por meio das pesquisas para as pessoas e as comunidades em que forem realizadas. Quando, no interesse da comunidade, houver benefício real em incentivar ou estimular mudanças de costumes ou comportamentos, o protocolo de pesquisa deve incluir, sempre que possível, disposições para comunicar tal benefício às pessoas e/ou comunidades;
n. comunicar às autoridades sanitárias os resultados da pesquisa sempre que eles puderem contribuir para a melhoria das condições de saúde da coletividade, preservando, porém, a imagem e assegurando que os sujeitos da pesquisa não sejam estigmatizados ou percam a autoestima;
o. assegurar aos sujeitos da pesquisa os benefícios resultantes do projeto, seja em termos de retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa;
p. assegurar aos sujeitos da pesquisa as condições de acompanhamento, tratamento ou de orientação, conforme o caso, nas pesquisas de rastreamento; demonstrar a preponderância de benefícios sobre riscos e custos;
q. assegurar a inexistência de conflito de interesses entre o pesquisador e os sujeitos da pesquisa ou patrocinador do projeto;
r. comprovar, nas pesquisas conduzidas do exterior ou com cooperação estrangeira, os compromissos e as vantagens, para os sujeitos das pesquisas e para o Brasil, decorrentes de sua realização. Nesses casos, devem ser identificados o pesquisador e a instituição nacionais corresponsáveis pela pesquisa. O protocolo deverá observar as exigências da Declaração de Helsinque e incluir documento de aprovação, no país de origem, entre os apresentados para avaliação do CEP da instituição brasileira, que exigirá o cumprimento de seus próprios referenciais éticos. Os estudos patrocinados do exterior também devem responder às necessidades de treinamento de pessoal no Brasil, para que o país possa desenvolver projetos similares de forma independente;
s. utilizar o material biológico e os dados obtidos na pesquisa exclusivamente para a finalidade prevista no seu protocolo;

t. levar em conta, nas pesquisas realizadas em mulheres em idade fértil ou em mulheres grávidas, a avaliação de riscos e benefícios e as eventuais interferências sobre a fertilidade, a gravidez, o embrião ou o feto, o trabalho de parto, o puerpério, a lactação e o recém-nascido;
u. considerar que as pesquisas em mulheres grávidas devem ser precedidas de pesquisas em mulheres fora do período gestacional, exceto quando a gravidez for o objetivo fundamental da pesquisa;
v. propiciar, nos estudos multicêntricos, a participação dos pesquisadores que desenvolverão a pesquisa na elaboração do delineamento geral do projeto;
w. descontinuar o estudo somente após a análise das razões da descontinuidade pelo CEP que a aprovou.

Considera-se que toda pesquisa envolvendo seres humanos envolve risco. O dano eventual poderá ser imediato ou tardio, comprometendo o indivíduo ou a coletividade. Não obstante os riscos potenciais, as pesquisas envolvendo seres humanos serão admissíveis quando:

a. oferecerem elevada possibilidade de gerar conhecimento para entender, prevenir ou aliviar um problema que afete o bem-estar dos sujeitos da pesquisa e de outros indivíduos;
b. o risco se justificar pela importância do benefício esperado;
c. o benefício for maior, ou no mínimo igual, a outras alternativas já estabelecidas para a prevenção, o diagnóstico e o tratamento do problema em questão.

As pesquisas sem benefício direto ao indivíduo devem prever condições de serem bem suportadas pelos sujeitos da pesquisa, considerando sua situação física, psicológica, social e educacional. O pesquisador responsável é obrigado a suspender a pesquisa imediatamente ao perceber algum risco ou dano à saúde de algum sujeito participante, dela consequente e não previsto no Termo de Consentimento. Do mesmo modo, tão logo constatada a superioridade de um método em estudo sobre outro, o projeto inferior deverá ser suspenso, oferecendo-se a todos os sujeitos os benefícios do melhor regime.

O CEP da instituição deverá ser informado sobre todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. O pesquisador,

o patrocinador e a instituição devem assumir a responsabilidade de dar assistência integral às complicações e aos danos decorrentes dos riscos previstos.

Os sujeitos da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano previsto ou não no termo de consentimento e resultante de sua participação, além do direito à assistência integral, têm direito à indenização. Jamais poderá ser exigido do sujeito da pesquisa, sob qualquer argumento, renúncia ao direito à indenização por dano. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido não deve conter nenhuma ressalva que afaste essa responsabilidade ou que implique ao sujeito da pesquisa abrir mão de seus direitos legais, incluindo o direito de procurar obter indenização por eventuais danos.

PERSPECTIVAS FUTURAS PARA A PESQUISA CLÍNICA NO BRASIL

No dia 3 de março de 2015, foi publicada no Diário Oficial da União a Resolução n. 09/2015, que regula a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. O objetivo da norma foi harmonizar o marco regulatório brasileiro com as demais normativas internacionais, modernizar o arcabouço regulatório, reduzir os prazos por meio de uma avaliação baseada em risco e aperfeiçoar os fluxos de trabalho.

Entre as grandes mudanças trazidas pela resolução, pode-se destacar a previsibilidade, a partir do estabelecimento do prazos para manifestação da Anvisa, a avaliação mais detalhada de aspectos de qualidade, bem como a implementação de um plano de desenvolvimento do medicamento experimental.

Considerando o compromisso assumido pela Anvisa em relação à previsibilidade e transparência de suas ações, a Agência vem fazendo um acompanhamento rigoroso dos resultados da implementação da norma, das quais é possível destacar:

a. a publicação dos Manuais e Documento de Perguntas e Respostas sobre a RDC n. 09/2015;
b. a aproximação com as áreas de registro de medicamentos, visando a uma harmonização de entendimentos por meio da elaboração conjunta de manuais, fluxos internos de discussões;
c. ampliação das reuniões com o setor regulado;

d. fim do passivo de petições referente aos processos submetidos na vigência da RDC n. 39/2008; e
e. diminuição dos prazos regulatórios que já passou de dez meses para cinco meses, aproximadamente.

A Anvisa reconheceu a importância de prazos competitivos para a atratividade de ensaios clínicos para o país, mas considera que a diminuição do tempo de análise não pode comprometer a qualidade da avaliação técnica e nem mesmo fragilizar o processo regulatório já estabelecido no país.

As perspectivas para a área de pesquisa clínica no país são as melhores possíveis, pois os ensaios das fases II e III vêm aumentando nos últimos anos. Já se tem notícia do andamento inclusive de ensaios de fase I no Brasil, o que seria inimaginável no passado. O aumento do número de centros de pesquisa farmacológica aliado à profusão de cursos de qualidade na área vem possibilitando esse futuro promissor.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução n. 09/2015 sobre procedimentos e requisitos para realização de ensaios clínicos com medicamentos.
2. Ministério da Saúde. Resolução n. 196, de 10 de outubro de 1996, que aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.
3. Ministério da Saúde. Resolução RDC n. 219, de 20 de setembro de 2004, que aprova o regulamento para a elaboração de dossiê para a obtenção de Comunicado Especial (CE) para a realização de Pesquisa Clínica com Medicamentos e Produtos para a Saúde.

CAPÍTULO 16

Protocolos clínicos e medicina baseada em evidências

INTRODUÇÃO

Durante o encontro diário com os pacientes, o médico e o farmacêutico deparam-se com várias dúvidas, para as quais devem encontrar respostas. Habitualmente, a solução é usar a experiência e o conhecimento técnico acumulado para encontrar as respostas, de forma pessoal ou consultando um colega mais experiente. Caso isso não seja suficiente, ele procura na literatura médica estudos referentes.

Esta abordagem clássica, ainda que muito praticada, não é adequada. Generalizar a partir da experiência não sistematizada, própria ou alheia, e obtida com um número limitado de casos pode ser perigoso e, com frequência, induzir a erros. Em princípio, a literatura está defasada se tiver sido publicada há mais de 5 anos, bem como as revisões publicadas em revistas médicas; portanto, serão ineficazes para solucionar problemas clínicos concretos.

A comprovação da existência de variações inaceitáveis na prática médica e de que somente uma minoria das intervenções médicas de uso diário estava apoiada em estudos científicos confiáveis levou um grupo de médicos radicados na Universidade de McMaster a iniciar um novo movimento no ensino e prática da medicina. Em inglês, esse movimento foi denominado *evidence-based medicine*, que podemos traduzir para o português como "medicina baseada em evidências".

Ainda que o conceito ou a ideia não sejam novos, esse acontecimento está ligado à introdução da estatística e do método epidemiológico na prá-

tica médica, além do desenvolvimento de ferramentas que permitem a revisão sistemática da bibliografia e a adoção da avaliação crítica da literatura científica como forma de graduar sua utilidade e validade.

A medicina baseada em evidências é a maneira de abordar os problemas clínicos utilizada para solucionar os resultados da investigação científica. Nas palavras de seus precursores, "é a utilização consciente, judiciosa e explícita das melhores evidências na tomada de decisões sobre o cuidado dos pacientes".

Na prática médica habitual, utilizam-se medidas introduzidas de modo empírico e que são aceitas sem crítica aparente. A medicina baseada em evidências pretende que essa prática se adeque à investigação clínica disponível de modo que, uma vez localizada e avaliada pelo médico, ela seja aplicada na melhora do cuidado de seus pacientes e da sua própria prática.

COMO SE PRATICA A MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

A prática da medicina baseada em evidências requer quatro passos:

1. Formular de maneira precisa uma pergunta a partir do problema clínico do paciente.
   Consiste em converter as necessidades de informação que surgem durante o encontro clínico em uma pergunta, simples e claramente definida, que nos permita encontrar os trabalhos científicos que satisfaçam nossa interrogação.
2. Localizar as evidências disponíveis na literatura.
   A busca da literatura referente à pergunta deve ser feita em bases de dados bibliográficos, das quais a mais utilizada e conhecida é o Medline, que é compilado e disponibilizado pela Biblioteca Nacional de Saúde dos Estados Unidos. O Medline contém todos os artigos publicados em revistas da área de saúde desde 1966. Atualmente é mais fácil acessar essa base de dados em CD-ROM ou por meio da internet. Para utilizá-la, pode-se fazer um breve treinamento ou recorrer aos serviços de um bibliotecário especializado. Com a ajuda de estratégias de buscas desenhadas e validadas por especialistas, a recuperação de artigos relevantes sobre tratamentos, prognóstico, etiologia e diagnóstico é relativamente rápida nessa base de dados.

Outras fontes, como a revista *Bandolier*, a *Poems* (do *Journal of Family Practice*) ou revistas de resumos como o *ACP Journal Club*, *Evidence--Based Medicine* e *Evidence-Based Practice* selecionam e resumem, com os critérios da medicina baseada em evidências, as melhores publicações relacionadas com a medicina clínica. Com a denominação de *Best-Evidence*, a coleção completa e conjunta das duas primeiras revistas está disponível em formato eletrônico.

A Fundação Cochrane (Estados Unidos) publica uma base de dados de revisões sistemáticas sobre muitos aspectos da prática médica. Além disso, guias de prática clínica rigorosos e baseados em evidências estão sendo desenvolvidos em vários países e alguns deles podem ser acessados pela internet.

3. Avaliação crítica das evidências.

   O terceiro passo é avaliar os documentos encontrados para determinar sua validade (aproximação da realidade) e utilidade (aplicabilidade clínica).

   Apesar da grande proliferação da literatura médica, são poucos os artigos relevantes ou que apresentam uma metodologia rigorosa. Deve-se estimar criticamente a validade e a utilidade dos resultados descritos para aplicá-los na prática. Ainda que os conhecimentos necessários para essa valoração não sejam parte habitual da formação dos médicos, podem ser adquiridos por meio de cursos e seminários, sem um grande respaldo em epidemiologia ou estatística. Além disso, há excelentes guias de usuários para leitura crítica, como os publicados pela revista *JAMA*. A leitura desses livros e a prática contínua dessa abordagem crítica permitem desenvolver em pouco tempo a competência necessária para avaliar as diferentes classes de artigos. Ainda que se tenda a classificar a investigação segundo sua qualidade, situando em primeiro lugar os ensaios clínicos randomizados e as metanálises (análises de vários trabalhos científicos sobre o mesmo tema), estes nem sempre estão disponíveis; por outro lado, e dependendo da demanda, o desenho do estudo requerido pode ser diferente. Para o médico e o farmacêutico de atenção primária, são especialmente úteis as revisões sistemáticas, metanálises e guias de prática clínica de qualidade, já que evitam a tarefa de recolher toda a literatura relevante.

4. Aplicação das conclusões desta avaliação na prática.

Aplicar o conhecimento adquirido ao seguimento de um paciente em particular ou à modificação da forma de atuar nas consultas é o último passo. Este exercício deve ser acompanhado da experiência clínica necessária para poder contrabalançar os riscos e os benefícios, assim como contemplar as expectativas e preferências do paciente.

LIMITE E CRÍTICAS DA MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Apesar de seu indubitável êxito nos últimos anos, o movimento baseado nas evidências não está isento de críticas daqueles que resistem em abandonar a abordagem tradicional da medicina. Alguns médicos e instituições sentem que essa forma de trabalho é uma inovação perigosa que limita sua autonomia. Enxergam-na como uma ameaça a seu exercício profissional e pensam que, no fundo, ela não é mais que uma iniciativa a serviço dos que pretendem reduzir o gasto sanitário ou rebaixar a autoridade dos que sempre detiveram a hierarquia científica.

A maior parte dessas críticas tem sido respondida, porém não se esconde que esse recurso continua apresentando algumas limitações. O profissional deve substituir, em áreas de maior importância e validade, fontes de informação fáceis de obter por outras que implicam buscas bibliográficas mais refinadas e elaboradas. Isso requer esforço e tempo, o qual não se dispõe habitualmente, além de uma inversão na formação e melhorias na infraestrutura de tecnologia de informação que os empregadores não consideram necessárias.

Porém, o principal obstáculo é que, nem sempre, e especialmente nos casos de atenção primária, a literatura médica tem as respostas para as decisões que devem ser tomadas na prática. Sem dúvida, o desenvolvimento de melhores investigações clínicas realizadas ao nosso redor será a solução desse problema. Não se deve esquecer que, quando um paciente pede orientações em uma consulta, ele busca algo mais que uma resposta científica a uma questão clínica.

Custo e protocolos clínicos

A caneta do médico é o instrumento responsável, em grande parte, pelo alto custo do atendimento à saúde. Os médicos orientam ou prescrevem mais de 70% dos gastos com cuidados de saúde. Com base nesses dados, o

farmacêutico ganha uma importância muito grande na busca e adaptação de protocolos clínicos. Os conhecimentos farmacoeconômicos são extremamente valiosos na busca das melhores alternativas terapêuticas.

O papel do farmacêutico

No processo de medicina baseada em evidências, o farmacêutico pode atuar na pesquisa bibliográfica de protocolos farmacoterapêuticos existentes e verificar quais se encaixam melhor na realidade da sua instituição, seja ela um hospital, ambulatório, farmácia, atendimento domiciliar, posto de saúde. Com base nesses protocolos pesquisados, é importante avaliar qual deles apresenta os melhores resultados farmacoeconômicos.

Além disso, essa pesquisa pode colaborar na elaboração de um manual de informação, com dados comparativos sobre medicamentos, *feedback* de padrões de conduta médica, custos comparados com o estilo de prescrição, visitas educativas, distribuição de artigos com recomendações, organização de cursos curtos de atualização médica e elaboração de lembretes para serem colados nos prontuários no caso de pacientes hospitalares.

Os resultados esperados são: reduzir a hospitalização, diminuir a permanência média e as consultas na emergência, diminuir as faltas nas escalas de trabalho, melhorar a qualidade de vida percebida pelas crianças e por seus pais e reduzir as ausências dos pais no trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bonfill X. La colaboración Cochrane. Jano. 1997;52(1204):63-5.
2. Drummond JP. Medicina baseada em evidências. 1. ed. São Paulo: Atheneu; 2004.
3. Duncan BB, et al. Medicina ambulatorial – condutas de atenção primária baseadas em evidências. 3. ed. São Paulo: Artmed; 2004.
4. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA. 1992;268:2420-5.
5. Guerra Romero L. La medicina basada en la evidencia: un intento de acercar la ciencia al arte de la práctica clínica. Med Clin (Barc). 1996;107:377-82.
6. Oxman AD, Sackett DL, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. How to get started. JAMA. 1993;270:2093-5.
7. Rosenberg W, Donald A. Evidence-based medicine: an approach to clinical problem-solving. BMJ. 1995;310:1122-6.
8. Sackett DL, et al. Medicina baseada em evidências – prática e ensino. 2. ed. São Paulo: Artmed; 2003.

9. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, et al. Clinical epidemiology. A basic science for clinical medicine. 2. ed. Boston: Little, Brown and Company; 1991.
10. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, et al. Evidence-based medicine. How to practice and teach. EBM. New York: Churchill Livingstone; 1997.
11. Sackett DL, Rosenberg W, Muir JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ. 1996;312:71-2.
12. Sweeney K. How can evidence-based medicine help patients in general practice? Fam Pract. 1996;13:489-90.

CAPÍTULO 17

Atividades clínicas e prescrição farmacêutica

A automedicação responsável é o termo usado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para o uso de medicamentos sem prescrição médica. Porém, faremos uma reflexão mais profunda sobre o uso desses medicamentos. Eles são chamados de OTC (sigla em inglês para *over the counter*) e também de anódinos.

Existem muitos segmentos da sociedade, como a Abiar, associação brasileira que congrega os principais fabricantes de medicamentos isentos de prescrição médica no país, que defendem essa prática elencando benefícios como a economia de recursos públicos com a área da saúde. Afinal, a possibilidade de usar medicamentos sem passar antes por médico poderia reduzir a necessidade de contratação desses profissionais pelos municípios e estados. Por outro lado, existem mobilizações para a criação de projetos de lei que obriguem prescrição médica para qualquer tipo de medicamento.

A legislação brasileira regulamentou o setor de OTC em 1975. De 1998 a 2002, a participação desses produtos nas vendas totais de medicamentos aumentou de 11,87 para 14,48%. Em 2002, o mercado brasileiro de OTCs movimentou aproximadamente 4 bilhões de reais (mais de 490 milhões de unidades). A atual legislação em vigor é a resolução da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) RDC n. 138, de 29 de maio de 2003, cujos aspectos práticos discutiremos neste capítulo.

Um outro aspecto importante relacionado ao tema é em que situações o farmacêutico pode indicar esses medicamentos sem ferir a legislação e os princípios de ética profissional.

LEGISLAÇÃO BRASILEIRA

A RDC n. 138 descreve quais são os medicamentos cujos grupos e indicações terapêuticas podem ser vendidos sem prescrição médica. Os grupos e indicações terapêuticas especificadas (GITE) podem ser visualizados na Tabela 17.1.

Os medicamentos de uso parenteral serão sempre de venda sob prescrição médica. Todos os medicamentos cujos grupos terapêuticos e indicações terapêuticas não estão descritos no GITE também são de venda sob prescrição médica.

As associações medicamentosas, ou duas ou mais apresentações em uma mesma embalagem para uso concomitante ou sequencial, cujo grupo terapêutico e indicação terapêutica de pelo menos um dos princípios ativos não se encontrar especificado no GITE, também são de venda sob prescrição médica. O enquadramento na categoria de venda de medicamentos homeopáticos segue a regulamentação específica de registro e comercialização.

As empresas detentoras de registro de produtos que necessitem de alteração de enquadramento na categoria de venda para adequação à resolução da Anvisa deverão fazê-la no momento da primeira renovação do registro, apresentando a documentação necessária para a alteração da rotulagem e do texto da bula, de acordo com a legislação vigente. Todos os medicamentos novos são de venda sob prescrição médica, sujeitos a reavaliação do enquadramento na categoria de venda no momento da renovação do seu registro, de acordo com dados de farmacovigilância. Os medicamentos novos com tempo mínimo de comercialização de 5 anos no mercado norte-americano ou europeu (desde que aprovados pela FDA ou EMEA), com grupos terapêuticos e indicações descritas no GITE, com apresentação de dados de farmacovigilância (PSUR) e comprovante de enquadramento na categoria de venda sem prescrição médica no país onde o produto é comercializado poderão requisitar enquadramento na categoria para medicamento de venda sem prescrição médica, a qualquer momento desde o início do processo de registro.

ASPECTOS ÉTICOS

Se o paciente pode usar um medicamento OTC por conta própria, qual seria a limitação da indicação de um medicamento dessa categoria por um

farmacêutico? Essa dúvida vem por muitos anos atormentando os farmacêuticos brasileiros. Em primeiro lugar, com base nos princípios de atenção farmacêutica, não seria simplesmente uma indicação, mas uma prescrição baseada no processo de anamnese, interpretação dos dados e tomada de decisão com base em um planejamento farmacoterapêutico. Isso torna essa atividade muito mais complexa que uma simples indicação.

Tabela 17.1 Grupos e indicações terapêuticas especificadas (GITE)

Grupos terapêuticos	Indicações terapêuticas	Observações
Antiácidos, antieméticos, eupépticos, enzimas digestivas	Acidez estomacal, azia, desconforto estomacal, dor de estômago, dispepsia, enjoo, náusea, vômito, epigastralgia, má digestão, queimação	Restrições: metoclopramida, bromoprida, mebeverina, inibidor da bomba de próton
Antidiarreicos	Diarreia, desinteria	Restrições: loperamida infantil, opiáceos
Antiespasmódicos	Cólica, cólica menstrual, dismenorreia, desconforto pré-menstrual, cólica biliar/renal/intestinal	Restrições: mebeverina
Anti-histamínicos	Alergia, coceira/prurido, coriza, rinite alérgica, urticária, picada de inseto, ardência, ardor	Restrições: adrenérgicos, corticoides que não a hidrocortisona de uso tópico
Antisseborreicos	Caspa	
Antissépticos orais	Aftas, dor de garganta, profilaxia das cáries	
Antissépticos oculares		Restrições: adrenérgicos, corticoides
Antissépticos da pele e mucosas	Assaduras, dermatite de fraldas	
Antissépticos urinários	Disúria, dor/ardor/desconforto para urinar	
Antissépticos vaginais tópicos	Higiene íntima, desodorizante	

(continua)

Tabela 17.1 Grupos e indicações terapêuticas especificadas (GITE) *(continuação)*

Aminoácidos, vitaminas, minerais	Suplemento vitamínico e/ou mineral pós-cirúrgico/cicatrizante; como auxiliar nas anemias carenciais; em dietas restritivas e inadequadas; em doenças crônicas/convalescença; em idosos; em períodos de crescimento acelerado; para recém-nascidos, lactentes e crianças em fase de crescimento; para prevenção do raquitismo; para prevenção/tratamento auxiliar na desmineralização óssea pré e pós-menopausal; antioxidantes; para prevenção de cegueira noturna/ xeroftalmia; suplemento vitamínico como auxiliar do sistema imunológico	
Anti-inflamatórios	Lombalgia, mialgia, torcicolo, dor articular, artralgia, inflamação da garganta, dor muscular, dor na perna, dor varicosa, contusão	Permitidos: naproxeno, ibuprofeno, cetoprofeno
Antiflebites	Dor nas pernas, dor varicosa, sintomas de varizes	
Antifisético	Eructação, flatulência, empachamento, estufamento	
Antifúngico	Micoses de pele, frieira, micoses de unha, pano branco	Permitidos: tópicos que não contenham princípios ativos de uso sistêmico
Anti--hemorroidários	Sintomas de hemorroidas	Permitidos: tópicos
Antiparasitários orais	Verminoses	Permitidos: mebendazol, levamizol
Antiparasitários tópicos	Piolhos, sarna, escabiose, carrapatos	
Antitabágicos	Alívio dos sintomas decorrente do abandono do hábito de fumar	Restrições: bupropiona
Analgésicos, antitérmicos	Dor, dor de dente, dor de cabeça, dor abdominal e pélvica, enxaqueca, sintomas da gripe, sintomas de resfriados, febre, cefaleia	Permitidos: analgésicos não narcóticos
Ceratolíticos	Descamação, esfoliação da pele, calos, verrugas	
Cicatrizantes	Feridas, escaras, fissuras de pele e mucosas, rachaduras	
Colagogos, coleréticos	Distúrbios digestivos, distúrbios hepáticos	

(continua)

Tabela 17.1 Grupos e indicações terapêuticas especificadas (GITE) *(continuação)*

Descongestionantes nasais tópicos	Congestão nasal, obstrução nasal	Restrições: vasoconstritores
Emolientes cutâneos	Hidratante	
Emolientes oculares	Secura nos olhos, falta de lacrimejamento	
Expectorantes, sedativos da tosse	Tosse, tosse seca, tosse produtiva	
Laxantes, catárticos	Prisão de ventre, obstipação/ constipação intestinal, intestino preso	
Reidratantes orais	Hidratação oral	
Relaxantes musculares	Torcicolo, contratura muscular, dor muscular	
Rubefaciantes	Vermelhidão/rubor	
Tônicos orais	Estimulante do apetite	

Todos os medicamentos possuem efeitos colaterais e podem ocasionar reações adversas e interações medicamentosas, como visto em capítulos anteriores. Nesse contexto, o uso de um simples comprimido de ácido acetilsalicílico de 500 mg pode ocasionar a morte ou deixar sequelas em um paciente com dengue, sarampo ou que foi submetido a cirurgias, entre outros casos clínicos.

Vamos analisar algumas classes de medicamentos que fazem parte do GITE em termos de prescrição por parte do farmacêutico.

Os antiparasitários, por exemplo, são considerados OTC: é permitido comprar mebendazol e levamizol sem receita. Seria ético prescrever esses medicamentos sem pedir um exame parasitológico? Seria correto indicar para todos de uma mesma família? Seria correto recomendar esses medicamentos sem realizar uma anamnese para verificar as condições sanitárias da residência do paciente? Alguns aspectos têm de ser citados: o primeiro deles é o fato de muitos pacientes irem à farmácia pedindo um "remédio para vermes" e simplesmente se recomenda um medicamento sem que antes o cliente passe pelo crivo do farmacêutico, que deve fazer questões simples como para quem é o medicamento (adulto ou criança), se esse paciente possui um histórico de alergias e se existe água encanada na casa em que o paciente vive (pois de nada adiantará o paciente usar o medicamento se o problema de saneamento básico e da qualidade da água consumida não for sanado).

É necessário um aprofundamento da discussão sobre se não seria interessante impedir a recomendação de medicamentos OTC quando estes forem solicitados sem a presença de uma receita médica; ou ainda que a recomendação fosse vinculada à obrigatoriedade de o cliente passar pela avaliação de um farmacêutico. Nesse sentido, o termo *prescrição farmacêutica* ficaria mais bem colocado em relação ao termo *automedicação*, quando se deixa a responsabilidade por usar ou não o medicamento apenas ao paciente. Com certeza, essa situação enfrentaria uma forte oposição das indústrias farmacêuticas. Uma possibilidade seria classificar esses medicamentos em uma categoria que poderia ser chamada de *medicamentos de compra* mediante prescrição médica, odontológica ou farmacêutica, garantindo assim um maior nível de segurança ao paciente.

Uma outra situação que verificamos, principalmente em países da Europa e nos Estados Unidos, é a possibilidade de o farmacêutico prescrever medicamentos como antibióticos, sedativos e outros em casos específicos. Normalmente, nesses casos a prescrição acontece em ambiente hospitalar e o farmacêutico tem autorização das comissões de farmácia e terapêutica para, após a avaliação médica, escolher o melhor tratamento farmacoterapêutico.

No Brasil, tal prática torna-se praticamente impossível atualmente. Com a melhor formação do farmacêutico, inclusive em termos de pós-graduação, esse profissional torna-se mais apto a poder desenvolver essa habilidade. No dia a dia, o farmacêutico pode e deve participar da prescrição dos medicamentos que exigem prescrição médica, mas sempre em conjunto com o prescritor. Em algumas farmácias brasileiras ainda presenciamos a recomendação de medicamentos para os clientes, com a ciência ou omissão do farmacêutico, sem a exigência de receita médica para remédios como antibióticos sistêmicos, o que acaba desmoralizando o farmacêutico perante a classe médica, por conta da falta de ética, e contribuindo para incentivar a automedicação irresponsável.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Conselho Federal de Farmácia. Código de Ética da Profissão Farmacêutica. Resolução n. 417, de 29 de setembro de 2004.
2. Ministério da Saúde. RDC n. 138, de 29 de maio de 2003.

Parte 3

Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica em Grupos Específicos de Pacientes

CAPÍTULO 18

Paciente hipertenso

INTRODUÇÃO

De acordo com a VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA). Associa-se frequentemente a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos) e a alterações metabólicas, com consequente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais. A HAS tem alta prevalência e baixas taxas de controle, é considerada um dos principais fatores de risco (FR) modificáveis e um dos mais importantes problemas de saúde pública. A mortalidade por doença cardiovascular (DCV) aumenta progressivamente com a elevação da PA a partir de 115/75 mmHg de forma linear, contínua e independente. Em 2007 ocorreram 308.466 óbitos por doenças do aparelho circulatório. Entre 1990 a 2006, observou-se uma tendência lenta e constante de redução das taxas de mortalidade cardiovascular. As DCV são ainda responsáveis por alta frequência de internações, ocasionando custos médicos e socioeconômicos elevados, e como exemplo, em 2007 foram registradas 1.157.509 internações por DCV no SUS. Em relação aos custos, em novembro de 2009, houve 91.970 internações por DCV, resultando em um custo de R$ 165.461.644,33 (DATASUS).

Inquéritos populacionais em cidades brasileiras nos últimos 20 anos apontaram uma prevalência de HAS acima de 30%. Considerando-se valores de PA ≥ 140/90 mmHg, 22 estudos encontraram prevalências entre 22,3% e 43,9% (média de 32,5%), com mais de 50% entre 60 e 69 anos e 75%

acima de 70 anos. Entre os gêneros, a prevalência foi de 35,8% nos homens e de 30% em mulheres, semelhante à de outros países. A revisão sistemática quantitativa de 2003 a 2008, de 44 estudos em 35 países, revelou uma prevalência global de 37,8% em homens e 32,1% em mulheres.

MEDIDA DA PRESSÃO ARTERIAL

O aparelho de coluna de mercúrio é o mais adequado. O aneroide deve ser testado a cada 6 meses e os eletrônicos são indicados somente quando validados.

ROTINA DIAGNÓSTICA

Realizar no mínimo duas medidas da pressão por consulta, na posição sentada, e se as diastólicas apresentarem diferenças acima de 5 mmHg, fazer novas medidas até se obter menor diferença. Na primeira avaliação, as medições devem ser obtidas em ambos os membros superiores. Em caso de diferença, utilizar sempre o braço de maior pressão. Recomenda-se que as medidas sejam repetidas em pelo menos duas ou mais visitas antes de confirmar o diagnóstico de hipertensão.

A medida na posição ortostática deve ser feita pelo menos na avaliação inicial, especialmente em idosos, diabéticos, portadores de disautonomias, dependentes de álcool e usuários de medicação anti-hipertensiva. Devemos lembrar que o diagnóstico é de competência do médico, ficando o trabalho do farmacêutico clínico focado no seguimento farmacoterapêutico e acompanhamento clínico dos pacientes.

INVESTIGAÇÃO CLÍNICA E DECISÃO TERAPÊUTICA

São objetivos da investigação clínica confirmar a elevação persistente da pressão arterial, avaliar lesões de órgãos-alvo, identificar fatores de risco cardiovascular, diagnosticar doenças associadas e determinar a etiologia da hipertensão. Para tanto, realiza-se:

a. História clínica: considerando, além do habitual, sexo, idade, raça, condição socioeconômica, tabagismo, duração da hipertensão e níveis de pressão arterial, sobrepeso e obesidade, sintomas de doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral ou doença arterial coronariana na família (em mulheres com menos de 65 anos e homens com menos de 55 anos), sintomas e sinais de insuficiência cardíaca, história familiar de hipertensão, doença vascular encefálica, morte prematura/súbita em familiares próximos, insuficiência vascular periférica, depressão, ansiedade, pânico, doença renal, situação familiar, diabetes melito, ingestão de sal e álcool, consumo de medicamentos ou drogas que possam interferir na pressão arterial, fatores de risco para aterosclerose, prática de atividade física, dislipidemias, perda de peso e indícios de hipertensão secundária, que deve ser sempre pesquisada na presença das manifestações características.
b. Exame físico: com ênfase em peso e estatura, sopros mitral e aórtico, circunferência abdominal, estertores, roncos, sibilos, sinais de hipertensão secundária, massas abdominais (tumores, aneurismas, hidronefrose, rins policísticos), medida da pressão arterial, sopros abdominais (renais, aorta), frequência de pulso, pulsos (braquiais, radiais, femorais, tibiais pediosos), palpação e ausculta de carótidas, presença de edema, estase venosa, exame neurológico sumário, palpação da tireoide, fundo de olho, ictus sugestivo de hipertrofia ventricular esquerda/dilatação do ventrículo esquerdo, 3ª bulha (disfunção sistólica do ventrículo esquerdo) e hiperfonese de A2.
c. Avaliação laboratorial de rotina: análise de urina, dosagens de potássio, creatinina, glicemia de jejum, colesterol total, HDL-colesterol, triglicérides e eletrocardiograma; pode-se calcular o LDL-colesterol quando a dosagem de triglicérides for menor que 400 mg/dL pela fórmula: LDL-colesterol = colesterol total – HDL-colesterol – triglicérides/5.
d. Avaliação complementar: quando há indícios de hipertensão secundária, lesão em órgãos-alvo ou doenças associadas.

ABORDAGEM MULTIPROFISSIONAL DA HIPERTENSÃO

Por ser multifatorial e envolver orientações voltadas para vários objetivos, a hipertensão arterial poderá requerer o apoio de outros profissionais

de saúde, além do médico. A formação da equipe multiprofissional irá proporcionar uma assistência diferenciada aos hipertensos.

Equipe

Poderá ser formada por médicos, enfermeiros, auxiliares de enfermagem, nutricionistas, psicólogos, assistentes sociais, professores de educação física, farmacêuticos, funcionários administrativos e agentes comunitários. Não é necessária a existência de todo esse grupo para a formação da equipe.

Ações comuns à equipe

Visam à promoção da saúde, ações educativas com ênfase na mudança do estilo de vida, correção dos fatores de risco, produção de material educativo, treinamento de profissionais, encaminhamento a outros profissionais quando indicado, ações assistenciais individuais e em grupo, participação em projetos de pesquisa e gerenciamento do programa.

Ações individuais

São ações próprias de cada profissional. Porém, haverá momentos em que as funções serão comuns e deverão ocorrer de modo natural com uniformidade de linguagem e conduta.

Programas comunitários

A criação de ligas e associações de hipertensos pode aumentar a adesão e ser instrumento de pressão junto às autoridades constituídas, visando à melhoria na qualidade da assistência aos portadores de hipertensão arterial.

TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

Medidas de maior eficácia

- Redução do peso corporal e manutenção do peso ideal: índice de massa corporal (peso em quilogramas dividido pelo quadrado da

altura em metros) entre 20 e 25 kg/m^2, pois existe relação direta entre peso corporal e pressão arterial.

- Redução da ingestão de sódio: é saudável ingerir até 6 g/dia de sal, que correspondem a 4 colheres de café rasas de sal (4 g) e 2 g de sal presente nos alimentos naturais, reduzindo o sal adicionado aos alimentos e evitando o saleiro à mesa e alimentos industrializados. A dieta habitual contém de 10 a 12 g/dia de sal.
- Maior ingestão de potássio: uma dieta rica em vegetais e frutas contém de 2 a 4 g de potássio/dia e pode ser útil na redução da pressão e prevenção da hipertensão arterial. Os substitutos do sal com cloreto de potássio e menos cloreto de sódio (30 a 50%) são úteis para reduzir a ingestão de sódio e aumentar a de potássio.
- Redução do consumo de bebidas alcoólicas: para os consumidores de álcool, a ingestão de bebida alcoólica deve ser limitada a 30 g de álcool/dia, contidos em 600 mL de cerveja (5% de álcool), 250 mL de vinho (12% de álcool) ou 60 mL de destilados (uísque, vodca, aguardente – 50% de álcool). Esse limite deve ser reduzido à metade para pessoas com baixo peso, mulheres e indivíduos com sobrepeso e/ou triglicérides elevados.
- Exercícios físicos regulares: há relação inversa entre grau de atividade física e incidência de hipertensão; exercício físico regular reduz a pressão.

Medidas sem avaliação científica definitiva

Suplementação de cálcio, magnésio, dietas vegetarianas e medidas antiestresse.

Medidas associadas

- Abandono do tabagismo: deve ser recomendado por conta de sua associação com maior incidência e mortalidade cardiovascular e aumento da pressão arterial medida ambulatorialmente (B). A interrupção deve ser acompanhada de restrição calórica e aumento da atividade física para evitar um possível ganho de peso. A exposição ao fumo, ou tabagismo passivo, também constitui fator de risco cardiovascular que deve ser evitado.

- Controle do diabetes e das dislipidemias: a intolerância à glicose e o diabetes estão frequentemente associados à hipertensão arterial, favorecendo a ocorrência de doenças cardiovasculares e complicações do diabetes. Sua prevenção tem como base a dieta hipocalórica, a prática regular de atividades físicas aeróbias e a redução de ingestão de açúcar simples. Essas medidas visam também manter a pressão arterial abaixo de 130/80 mmHg.
- Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, com HDL-colesterol baixo, são importantes fatores de risco cardiovascular. A base do controle das dislipidemias é representada por mudanças dietéticas, com redução do consumo de gordura, substituição parcial das gorduras saturadas por gorduras mono e poli-insaturadas e redução da ingestão diária de colesterol.
- Evitar medicamentos que elevem a pressão arterial.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Seu objetivo é reduzir a morbidade e a mortalidade cardiovasculares do hipertenso. O benefício é obtido em pacientes tratados com diuréticos, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina – ECA, antagonistas do receptor AT1 da angiotensina II – AII e em pacientes mais idosos com antagonistas de canal de cálcio, e a maioria dos estudos optou por utilizar associação de fármacos.

Meta de redução da pressão arterial

Deve ser, no mínimo, para valores inferiores a 140/90 mmHg. Reduções para níveis menores que 130/85 mmHg propiciam maior benefício em pacientes de alto risco cardiovascular; em diabéticos, especialmente com microalbuminúria, insuficiência cardíaca ou nefropatia; e na prevenção primária e secundária de acidente vascular cerebral.

Princípios gerais do tratamento medicamentoso:

- O medicamento deve ser eficaz por via oral, bem tolerado e permitir o menor número possível de doses diárias.

- Em pacientes em estágio 1, deve-se iniciar o tratamento com as menores doses efetivas. Em pacientes nos estágios 2 e 3, é preciso considerar o uso associado de anti-hipertensivos para início de tratamento.
- Deve-se respeitar o mínimo de 4 semanas para aumentar a dose, substituir a monoterapia ou mudar a associação de fármacos.
- Instruir o paciente sobre a doença, planificação e objetivos terapêuticos, necessidade do tratamento continuado e efeitos adversos dos fármacos.
- Considerar as condições socioeconômicas.

ESQUEMAS TERAPÊUTICOS

O tratamento deve ser individualizado e procurar conservar a qualidade de vida do paciente. Qualquer grupo de fármacos anti-hipertensivos, com exceção dos vasodilatadores de ação direta e alfabloqueadores, é apropriado para o controle da pressão arterial em monoterapia inicial. Entre os agentes anti-hipertensivos disponíveis, a clortalidona se mostrou superior à doxazosina como escolha medicamentosa inicial em pacientes hipertensos mais velhos com outros fatores de risco.

Para o paciente hipertenso com pressão arterial controlada, a associação de baixas doses de ácido acetilsalicílico pode diminuir a ocorrência de complicações cardiovasculares.

PREVENÇÃO DE HIPERTENSÃO E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS

Combater a hipertensão é prevenir o aumento da pressão pela redução dos fatores de risco em toda a população e nos grupos com maior risco de desenvolver a doença com o normal limítrofe (130-139/80-89 mmHg) e aqueles com história familiar de hipertensão. O aparecimento da hipertensão é facilitado pelo excesso de peso, sedentarismo, elevada ingestão de sal, baixa ingestão de potássio e consumo excessivo de álcool. No grupo com pressão normal limítrofe, também contribuem para o aumento do risco cardiovascular as dislipidemias, intolerância à glicose e diabetes, tabagismo, menopausa e estresse emocional.

As medidas preventivas incluem: manutenção do peso ideal, prática regular de atividade física, redução da ingestão de sal e aumento da de potássio, evitar a ingestão de bebidas alcoólicas e seguir dieta saudável, que deve conter baixo teor de gordura (principalmente as saturadas), baixo teor de colesterol, elevado teor de potássio e fibras e baixo teor de sódio. O valor calórico total deve ser ajustado para obtenção e manutenção do peso ideal. A observância global da dieta é mais importante do que o seguimento de medidas isoladas.

MEDICAMENTOS ANTI-HIPERTENSIVOS

Os medicamentos anti-hipertensivos de uso corrente em nosso meio podem ser divididos em seis grupos, apresentados no Quadro 18.1.

Quadro 18.1 Classes de anti-hipertensivos

Diuréticos
Inibidores adrenérgicos
Vasodilatadores diretos
Antagonistas dos canais de cálcio
Inibidores da enzima conversora da angiotensina
Antagonistas do receptor da angiotensina II

Qualquer grupo de medicamentos, com exceção dos vasodilatadores de ação direta, pode ser apropriado para o controle da pressão arterial em monoterapia inicial, especialmente para pacientes portadores de hipertensão arterial leve a moderada que não responderam a medidas não medicamentosas. Sua escolha deverá ser pautada nos princípios gerais descritos anteriormente.

Além do controle da pressão arterial já mencionado, os anti-hipertensivos também devem ser capazes de reduzir a morbidade e a mortalidade cardiovasculares dos hipertensos. Essa capacidade, já demonstrada para diuréticos e betabloqueadores, também foi observada recentemente em um estudo (Syst-Eur) com pacientes idosos portadores de hipertensão arterial sistólica isolada tratados com nitrendipina, um antagonista dos canais de

cálcio diidropiridínico, isoladamente ou em associação com o inibidor da ECA enalapril.

Estão sendo realizados vários estudos com inibidores da ECA e antagonistas do receptor da angiotensina II e com outros antagonistas dos canais de cálcio para avaliar o impacto dessas drogas sobre a morbidade e a mortalidade cardiovasculares dos hipertensos. Entretanto, até o presente momento não existem dados que permitam avaliar a capacidade dessas classes terapêuticas de influenciar esses parâmetros.

Diuréticos

O mecanismo anti-hipertensivo dos diuréticos está relacionado, em uma primeira fase, à depleção de volume e, a seguir, à redução da resistência vascular periférica decorrente de mecanismos diversos.

Eles são eficazes como monoterapia no tratamento da hipertensão arterial, tendo sido comprovada sua eficácia na redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares. Como anti-hipertensivos, dá-se preferência aos diuréticos tiazídicos e similares. Diuréticos de alça são reservados para situações de hipertensão associada a insuficiências renal e cardíaca.

Os diuréticos poupadores de potássio apresentam pequena potência diurética, mas quando associados a tiazídicos e diuréticos de alça são úteis na prevenção e no tratamento de hipopotassemia. O uso de diuréticos poupadores de potássio em pacientes com redução de função renal pode acarretar hiperpotassemia.

Entre os efeitos indesejáveis dos diuréticos, ressalta-se fundamentalmente a hipopotassemia, por vezes acompanhada de hipomagnesemia (que pode induzir arritmias ventriculares) e hiperuricemia.

É ainda relevante o fato de os diuréticos poderem provocar intolerância à glicose. Podem também promover aumento dos níveis séricos de triglicérides, em geral dependente da dose, transitório e de importância clínica ainda não comprovada. Em muitos casos, provocam disfunção sexual. Em geral, o aparecimento dos efeitos indesejáveis dos diuréticos está relacionado à dosagem utilizada.

Inibidores adrenérgicos

a. Ação central

Eles atuam estimulando os receptores alfa-2 adrenérgicos pré-sinápticos (alfametildopa, clonidina e guanabenzo) e/ou os receptores imidazolidínicos (moxonidina) no sistema nervoso central, reduzindo a descarga simpática.

Em geral, a eficácia anti-hipertensiva desse grupo de medicamentos como monoterapia é discreta. Até o presente momento, não existe experiência clínica suficiente em nosso meio com o inibidor dos receptores imidazolidínicos. Essas drogas podem ser úteis em associação com medicamentos de outras classes terapêuticas, particularmente quando existem evidências de hiperatividade simpática.

Entre os efeitos indesejáveis, destacam-se aqueles decorrentes da ação central, como sonolência, sedação, boca seca, fadiga, hipotensão postural e impotência. Especificamente com a alfametildopa, pode ocorrer ainda, com pequena frequência, galactorreia, anemia hemolítica e lesão hepática. O emprego da alfametildopa é contraindicado na presença de disfunção hepática. No caso da clonidina, destaca-se a hipertensão rebote, quando há suspensão brusca da medicação.

b. Alfa-1 bloqueadores

Apresentam baixa eficácia como monoterapia, devendo ser utilizados em associação com outros anti-hipertensivos. Eles podem induzir o aparecimento de tolerância farmacológica, que obriga o uso de doses crescentes, mas têm a vantagem de propiciar melhora do metabolismo lipídico (discreta) e da urodinâmica (sintomas) de pacientes com hipertrofia prostática.

Os efeitos indesejáveis mais comuns são: hipotensão postural (mais evidente com a primeira dose), palpitação e, eventualmente, astenia.

c. Betabloqueadores

O mecanismo anti-hipertensivo, complexo, envolve diminuição do débito cardíaco (ação inicial), redução da secreção de renina, readaptação dos barorreceptores e diminuição das catecolaminas nas sinapses nervosas.

Esses medicamentos são eficazes como monoterapia, tendo sido comprovada sua eficácia na redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares. Aqueles com atividade simpatomimética intrínseca são úteis em gestantes hipertensas e em pacientes com feocromocitoma. Constituem a

primeira opção na hipertensão arterial associada à doença coronariana ou arritmias cardíacas. São úteis em pacientes com síndrome de cefaleia de origem vascular (enxaqueca). Entre as reações indesejáveis dos betabloqueadores, destacam-se: broncoespasmo, bradicardia excessiva (inferior a 50 bpm), distúrbios da condução atrioventricular, depressão miocárdica, vasoconstrição periférica, insônia, pesadelos, depressão psíquica, astenia e disfunção sexual.

Do ponto de vista metabólico, podem acarretar intolerância à glicose, hipertrigliceridemia e redução do HDL-colesterol. A importância clínica das alterações lipídicas induzidas pelos betabloqueadores ainda não está comprovada. A suspensão brusca desses bloqueadores pode provocar hiperatividade simpática, com hipertensão rebote e/ou manifestações de isquemia miocárdica. Os betabloqueadores são formalmente contraindicados em pacientes com asma, doença pulmonar obstrutiva crônica e bloqueio atrioventricular de 2º e 3º graus. Eles devem ser utilizados com cautela em pacientes com doença arterial obstrutiva periférica.

Vasodilatadores diretos

Os medicamentos desse grupo, como a hidralazina e o minoxidil, atuam diretamente sobre a musculatura da parede vascular, promovendo relaxamento muscular com consequente vasodilatação e redução da resistência vascular periférica. Em consequência da vasodilatação arterial direta, promovem retenção hídrica e taquicardia reflexa, o que contraindica seu uso como monoterapia, devendo ser utilizados em associação com diuréticos e/ou betabloqueadores.

Antagonistas dos canais de cálcio

A ação anti-hipertensiva dos antagonistas dos canais de cálcio decorre da redução da resistência vascular periférica por diminuição da concentração de cálcio nas células musculares lisas vasculares. Não obstante o mecanismo final comum, esse grupo de anti-hipertensivos é dividido em quatro subgrupos, com características químicas e farmacológicas diferentes: fenilalquilaminas (verapamil), benzodiazepinas (diltiazem), diidropiridinas (nifedipina, isradipina, nitrendipina, felodipina, amlodipina, nisoldipina, lacidipina) e antagonistas do canal T (mibefradil).

São medicamentos eficazes como monoterapia. A nitrendipina mostrou-se eficiente também na redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares em idosos com hipertensão sistólica isolada.

No tratamento da hipertensão arterial, deve-se dar preferência ao uso dos antagonistas dos canais de cálcio de longa duração (intrínseca ou por formulação galênica), não sendo recomendada a utilização de antagonistas dos canais de cálcio de curta duração.

Os efeitos adversos desse grupo incluem: cefaleia, tontura, rubor facial (mais frequentes com diidropiridínicos de curta duração) e edema periférico. Mais raramente, eles podem induzir hipertrofia gengival. Os diidropiridínicos de curta duração acarretam importante estimulação simpática reflexa, deletéria ao sistema cardiovascular. Verapamil e diltiazem podem provocar depressão miocárdica e bloqueio atrioventricular. Bradicardia excessiva também tem sido relatada com essas duas drogas e com o mibefradil, especialmente quando utilizados em associação com betabloqueadores. Obstipação intestinal é um efeito indesejável observado principalmente com verapamil.

Inibidores da enzima conversora da angiotensina

O mecanismo de ação dessas substâncias é fundamentalmente dependente da inibição da enzima conversora, bloqueando, assim, a transformação da angiotensina I em II no sangue e nos tecidos. São eficazes como monoterapia no tratamento da hipertensão arterial.

Também reduzem a morbidade e a mortalidade de pacientes hipertensos com insuficiência cardíaca e de pacientes com infarto agudo do miocárdio, especialmente daqueles com baixa fração de ejeção. Quando administrados em longo prazo, os inibidores da ECA retardam o declínio da função renal em pacientes com nefropatia diabética e de outras etiologias.

Entre os efeitos indesejáveis, destacam-se tosse seca, alteração do paladar e reações de hipersensibilidade (erupção cutânea, edema angioneurótico). Em indivíduos com insuficiência renal crônica, eles podem induzir hiperpotassemia. Em pacientes com hipertensão renovascular bilateral ou com rim único, eles podem promover redução da filtração glomerular com aumento dos níveis séricos de ureia e creatinina.

Seu uso em pacientes com função renal reduzida pode acarretar um aumento dos níveis séricos de creatinina. Entretanto, em longo prazo, prepondera o efeito nefroprotetor dessas drogas.

Em associação com diurético, a ação anti-hipertensiva dos inibidores da ECA é magnificada, podendo ocorrer hipotensão postural.

Seu uso é contraindicado na gravidez. Em adolescentes e mulheres jovens em idade fértil e que não façam uso de método anticoncepcional medicamente aceitável, o emprego dos inibidores da ECA deve ser cauteloso em razão do risco de malformações fetais.

Antagonistas do receptor da angiotensina II

Essas drogas antagonizam a ação da angiotensina II por meio do bloqueio específico de seus receptores AT-1. São eficazes como monoterapia no tratamento do paciente hipertenso. Em um estudo (ELITE), mostraram-se eficazes na redução da morbidade e da mortalidade de pacientes idosos com insuficiência cardíaca.

Eles apresentam bom perfil de tolerabilidade, sendo os efeitos colaterais relatados tontura e, raramente, reação de hipersensibilidade cutânea (*rash*).

As precauções para seu uso são semelhantes às descritas para os inibidores da ECA.

ESQUEMAS TERAPÊUTICOS

Os medicamentos preferenciais para o controle da pressão arterial em monoterapia inicial são: diuréticos, betabloqueadores, antagonistas dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina e antagonistas do receptor da angiotensina II.

O tratamento deve ser individualizado e a escolha inicial do medicamento como monoterapia deve basear-se no mecanismo fisiopatogênico predominante, nas características individuais, nas doenças associadas, nas condições socioeconômicas e na capacidade de o medicamento influir sobre a morbidade e a mortalidade cardiovasculares.

A dose do medicamento como monoterapia deve ser ajustada até que se consiga redução da pressão arterial a um nível considerado satisfatório para cada paciente (em geral, inferior a 140/90 mmHg). O ajuste deve ser feito buscando a menor dose eficaz ou até que surjam efeitos indesejáveis.

Se o objetivo terapêutico não for conseguido com a monoterapia inicial, são possíveis três condutas:

a. se o efeito for parcial ou nulo e sem reação adversa, recomenda-se o aumento da dose do medicamento escolhido para monoterapia inicial ou a associação com medicamento de outra classe terapêutica;
b. quando não ocorrer efeito na dose máxima preconizada ou se surgirem efeitos indesejáveis, recomenda-se a substituição da droga em monoterapia;
c. se, ainda assim, a resposta for inadequada, deve-se associar duas ou mais drogas.

Finalmente, como já mencionado, os esquemas terapêuticos instituídos devem procurar conservar a qualidade de vida do paciente, resultando em melhor adesão às recomendações médicas.

Algumas indicações específicas para certos anti-hipertensivos estão contidas no capítulo sobre o tratamento da hipertensão arterial em situações especiais.

As medidas não medicamentosas devem ser sempre preconizadas, e sua indicação detalhada já foi descrita em capítulo específico. Após longo período de controle da pressão, pode ser tentada, criteriosamente, a redução progressiva das doses dos medicamentos em uso.

ASSOCIAÇÃO DE AGENTES ANTI-HIPERTENSIVOS

As associações de drogas devem seguir um plano, obedecendo à premissa de não associar drogas com mecanismos de ação similares, à exceção da associação de diuréticos tiazídicos e de alça com poupadores de potássio.

Como norma, não é recomendado iniciar o tratamento com associações fixas de drogas. Todas as associações entre as diferentes classes de anti-hipertensivos são eficazes. Entretanto, os diuréticos em doses baixas como segunda droga têm sido universalmente utilizados com bons resultados clínicos. Algumas associações fixas de drogas estão disponíveis no mercado. Seu emprego após o insucesso da monoterapia, desde que criterioso, pode ser útil por simplificar o esquema posológico, reduzindo o número de comprimidos administrados.

Para os casos de hipertensão resistente à dupla terapia, pode-se prescrever terapia com três ou mais drogas. Nessa situação, o uso de diuréticos é

fundamental. Em casos mais resistentes, a associação de minoxidil ao esquema terapêutico tem se mostrado útil.

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA

A possibilidade de interação medicamentosa merece especial atenção nos casos de patologia crônica, como a hipertensão arterial, para a qual é indicado tratamento com medicamentos de uso contínuo e, muitas vezes, associações de anti-hipertensivos. Além disso, com frequência o paciente hipertenso necessita também de outros medicamentos de uso contínuo, para tratamento de patologias associadas e/ou complicações do próprio quadro hipertensivo.

Dessa maneira, é importante que o médico conheça as principais interações entre anti-hipertensivos e medicamentos de uso contínuo que poderão vir a ser prescritos para o paciente hipertenso. É fundamental salientar que a preocupação da classe médica e dos órgãos governamentais que gerenciam a saúde pública com o conhecimento da interação entre medicamentos é relativamente recente. Assim, para os anti-hipertensivos lançados mais recentemente, essa possibilidade tem sido avaliada de forma sistemática, o que nem sempre ocorre com os medicamentos mais antigos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Allender PS, Cutler JA, Follmann D, et al. Dietary calcium and blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. Ann Intern Med. 1996;124:825-31.
2. Ambrosioni E, Costa FV. Cost-effectiveness calculations of trials. J Hypertens. 1996;14(suppl. 2):S47-S54.
3. Bakris GL, Weir MR, Sowers JR. Therapeutic challenges in the obese diabetic patient with hypertension. Am J Med. 1996;101(suppl. 3 A):S33-S46.
4. Chalmers J. The treatment of hypertension. Br J Clin Pharmacol. 1996;42:29-35.
5. II Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial. J Bras Nefrol. 1994;16(2):S257-S278.
6. II Consenso Brasileiro para o Uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial. J Bras Nefrol. 1997;19(1):S1-S4.
7. Consenso Brasileiro sobre Dislipidemias: detecção, avaliação e tratamento. Arq Bras Cardiol. 1993;61(suppl I):I1-I13.
8. Cutler JA, Follmann D, Elliott P, Suh I. An overview of randomized trials of sodium reduction and blood pressure. Hypertension. 1991;17(suppl I):I27-I33.

9. Du X, Cruickshank K, McNamee R, Saraee M, Sourbutts J, Summers A, et al. Case--control study of stroke and quality of hypertension control in northwest England. Br Med J. 1997;314:272-6.
10. Elliot P, Stamler J, Nichols R, Dyer AR, et al. Intersalt revisited: further analyses of 24 hours sodium excretion and blood pressure within and across populations. Br Med J. 1996;312:1249.
11. Elliot WJ, Black HR. Rationale and benefits of classification of hypertension severity. Curr Opin Cardiol. 1997;12:368-74.
12. Fotherby MD. Stroke, blood pressure and anti-hypertensive therapy. J Human Hypert. 1997;11:625-7.
13. Green MS, Jucha E, Luz Y. Blood pressure in smokers and non-smokers: epidemiologic findings. Am Heart J. 1996;111:932-40.
14. Guidelines-1993 for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension Meeting — Guideline Sub-committee. J Hypertens. 1993;11:905-18.
15. Jamerson K, De Quattro V. The impact of ethinicity on response to antihypertensive therapy. Am J Med. 1996;101(suppl 3 A):S22-S32.
16. Lazarus JM, Bourgoignie JJ, Buckalew VM, et al., for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Achievement and safety of low blood pressure goal in chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study group. Hypertension. 1997;29:641-50.
17. Mion Jr D, Nobre F. Medida da pressão arterial – da teoria à prática. São Paulo: Lemos Editorial; 1997.
18. National High Blood Pressure Education Program Working Group in Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 task force report on high blood pressure in children and adolescents: a working group report from the national high blood pressure education program. Pediatrics. 1996;98:649-58.
19. Odi HHL, Coleman PL, Duggan J, O'Meara YM. Treatment of the hypertension in the elderly. Curr Opin Nephrol Hypertens. 1997;7:504-9.
20. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan In The Elderly study — ELITE). Lancet. 1997;349:747-52.
21. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol. 2004;82(supl. IV).
22. Sociedade Brasileira de Cardiologia/Sociedade Brasileira de Hipertensão/Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol. 2010;95(1 supl. 1):1-51.
23. Stamler J. Blood pressure and high blood pressure: aspects of risk. Hypertension. 1991;18(suppl. I):I95-I107.
24. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med. 1997;157:2413-45.
25. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The trials of hypertension prevention phase II. Arch Intern Med. 1997;157:657-67.

CAPÍTULO 19

Paciente diabético

INTRODUÇÃO

O diabetes melito (DM) é uma doença de elevada prevalência no Brasil e estimativas epidemiológicas indicam uma elevação desses índices na próxima década. Como consequências de suas complicações crônicas vasculares e neurológicas, são observadas alterações em diferentes órgãos e sistemas que se traduzem em uma piora acentuada da qualidade de vida do paciente diabético e geram um número acentuado de consultas e procedimentos médicos.

Dados brasileiros de 2011 mostram que as taxas de mortalidade por DM (por 100 mil habitantes) são de 30,1 para a população geral, 27,2 nos homens e 32,9 nas mulheres, com acentuado aumento com o avanço da idade, que varia de 0,50 para a faixa etária de 0 a 29 anos a 223,8 para a de 60 anos ou mais, ou seja, um gradiente de 448 vezes.

Estima-se que, no Brasil, existam mais de 5 milhões de diabéticos, dos quais metade desconhece o diagnóstico. De acordo com o Censo de Diabetes, realizado pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), a prevalência da doença na população brasileira de 30 a 69 anos era de 7,6%, magnitude semelhante à verificada em países desenvolvidos.

A doença acomete igualmente homens e mulheres e aumenta de modo considerável com a idade. O DM implica altos índices de morbidade e mortalidade: é a quarta causa de morte no Brasil. Entre a população com mais de 40 anos do estado de São Paulo, a frequência da menção do DM nos atestados de óbito entre as mulheres é superada apenas pelas doenças car-

diovasculares e, entre os homens, pelas doenças cardiovasculares e pelas mortes violentas.

Além de ter o período de vida encurtado, a qualidade de vida das pessoas com DM e de suas famílias sofre profundo impacto. Contribui também para isso a frequente e injusta discriminação do indivíduo diabético no acesso ao trabalho e aos planos de saúde.

O DM é a segunda doença crônica mais comum na infância e adolescência. Além disso, na gravidez, é uma causa importante de complicações maternofetais.

De acordo com a Declaração das Américas sobre Diabetes – IDF/OPAS/OMS, o DM, especialmente quando mal controlado, representa um considerável encargo econômico para o indivíduo e a sociedade. A maior parte dos custos diretos do tratamento do DM relaciona-se com suas complicações, que muitas vezes podem ser reduzidas, retardadas ou evitadas.

Dependendo do país, as estimativas disponíveis indicam que os tratamentos de DM podem representar de 5 a 14% dos gastos com saúde.

CLASSIFICAÇÃO DO DIABETES

Diversas tentativas de classificação do DM e das demais categorias de anormalidades da tolerância à glicose têm sido propostas, baseadas no peso corporal, idade, etiologia, evolução e tratamento indicado.

A SBD recomenda o uso da classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) (1985/1994). Os DM insulino-dependentes (IDDM) incluem pacientes anteriormente conhecidos como portadores de diabetes juvenil ou tipo 1. O termo tipo 1 refere-se a um processo patológico em particular, caracterizado pela destruição imunológica das células beta de indivíduos geneticamente suscetíveis.

Os pacientes com IDDM geralmente são jovens (essa forma é mais comum em crianças e adolescentes) e magros. O início do quadro é abrupto, com tendência a cetoacidose, e há absoluta dependência de insulina exógena. Esse tipo de DM corresponde a cerca de 5% do total de casos de DM.

O DM não insulino-dependente (NIDDM) refere-se a uma condição em que os indivíduos não dependem da administração de insulina exógena para a sua sobrevivência. Nesses casos, a maioria dos pacientes pode ser tratada somente com dieta e antidiabéticos orais. Porém, em condições de

estresse e com o decorrer dos anos, a administração de insulina pode ser necessária para se obter um bom controle metabólico.

Esse tipo de DM, também denominado tipo 2, corresponde a cerca de 90% dos casos. Indivíduos diabéticos, geralmente jovens, com histórico de desnutrição caloricoproteica têm sido distinguidos com o rótulo de DM relacionado à má nutrição (MNDM).

Apesar da controvérsia existente, duas formas têm sido descritas: PDPD (diabetes pancreático por deficiência de proteína) e FCPD (diabetes pancreático fibrocalculoso); a primeira com fibrose e a segunda também com calcificações pancreáticas. Esses subtipos de DM tendem a desaparecer com o desenvolvimento socioeconômico.

A tolerância diminuída à glicose (IGT) é definida pelo encontro de glicemias intermediárias entre o normal e o DM declarado, obtidas durante o teste oral de tolerância à glicose. Pode representar um estágio da história natural do DM, mas também pode permanecer imutável ou reverter ao normal. Indivíduos com IGT têm um risco maior do que a população geral de apresentar doença aterosclerótica.

O DM gestacional é definido como uma intolerância a carboidratos de intensidade variável (DM e tolerância à glicose diminuída), diagnosticado pela primeira vez durante a gestação, podendo ou não persistir após o parto.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de DM baseia-se na recomendação da OMS de 1979, segundo a qual ele é estabelecido pela presença de alguma das seguintes condições:

- Indivíduos com sintomas evidentes de DM e glicemia plasmática venosa de jejum maior ou igual a 140 mg/dL ou em determinações realizadas a qualquer momento do dia maior ou igual a 200 mg/dL.
- Indivíduos sem sintomas clínicos, mas com glicemia plasmática venosa de jejum maior ou igual a 140 mg/dL, confirmada em duas ou mais ocasiões.
- Indivíduos com glicemia venosa de jejum menor que 140 mg/dL, mas com fatores de risco de DM e que também apresentam glicemia maior

ou igual a 200 mg/dL 2 horas após sobrecarga oral com 75 g de glicose anidra.
- O diagnóstico de IGT aplica-se a pessoas com glicemias plasmáticas venosas entre 140 e 199 mg/dL 2 horas após sobrecarga oral com 75 g de glicose.
- Para crianças, recomenda-se a utilização desses mesmos critérios, mas o teste oral de tolerância à glicose (GTT) deve ser realizado com 1,75 g de glicose/kg de peso, até a dose máxima de 75 g.
- Não devem ser utilizados como critérios diagnósticos de DM os valores de hemoglobina glicosilada, frutosamina, peptídio-C ou glicemia pós-prandial.
- O uso de fitas reagentes de glicemia não se presta para o diagnóstico, e sim para o rastreamento de DM.

PREVENÇÃO

A prevenção do DM implica a prática de um conjunto de ações para evitar o seu aparecimento ou a sua progressão, que devem ser revisadas periodicamente e adaptadas ao meio e aos recursos disponíveis.

A prevenção primária tem como objetivo evitar o aparecimento da doença. Não há medidas eficazes que previnam, no momento, a incidência do diabetes tipo 1.

Já para o diabetes tipo 2 propõem-se dois tipos de estratégias de prevenção primária:

a. Populacional: corresponde à aplicação de medidas, na população geral, destinadas a modificar o estilo de vida e as características socioambientais. Vários fatores de risco são potencialmente modificáveis, como obesidade e sedentarismo.
b. De alto risco: inclui ações como educação em saúde, prevenção e correção da obesidade, estímulo à prática de atividade física e precaução na indicação de medicamentos diabetogênicos.

Indivíduos de alto risco para NIDDM:

- Idade superior a 40 anos;

- obesos;
- histórico familiar de DM;
- mulheres com antecedentes de filhos macrossômicos e/ou histórico obstétrico de perimortalidade ou abortos de repetição;
- presença de doença vascular aterosclerótica anterior aos 50 anos;
- dislipidêmicos;
- hipertensos.

A prevenção secundária trata de um conjunto de medidas destinadas a pessoas já diagnosticadas como diabéticas e tem como objetivos:

- procurar sua remissão quando possível;
- prevenir o aparecimento de complicações agudas e crônicas;
- retardar a progressão da doença.

As ações para atingir esses objetivos baseiam-se no bom controle metabólico da doença.

A prevenção terciária destina-se a pacientes que já apresentam complicações crônicas do DM e tem como objetivos:

- impedir ou retardar a progressão das complicações crônicas;
- evitar incapacitações (insuficiência renal, cegueira, amputações);
- evitar a mortalidade precoce.

Essas ações requerem a participação de diversos profissionais especializados no atendimento do indivíduo nesse estágio da doença.

ESQUEMAS DE TERAPÊUTICA

Há um objetivo comum de obter-se uma normalização glicêmica a níveis fisiológicos, procurando-se dessa forma evitar, minorar ou retardar o surgimento de complicações crônicas decorrentes da doença.

As estratégias e os esquemas terapêuticos que têm sido utilizados para o tratamento de ambos os tipos (1 e 2) do diabetes têm como base a dieta, o exercício, a insulinização exógena, o uso de drogas antidiabéticas e a edu-

cação do paciente. Eles podem diferir em função das características clínicas e etiopatogênicas distintas de cada tipo.

Diabetes tipo 1

Por apresentar insuficiência insulínica pancreática acentuada, o paciente com diabetes tipo 1 depende fundamentalmente da insulinização exógena em complementação a orientações nutricionais e de exercício.

Diabetes tipo 2

- A frequência da obesidade é bastante elevada nos diabéticos tipo 2, levando à resistência periférica e à ação da insulina.
- Deve-se ter empenho especial na normalização do peso do indivíduo com medidas higienicodietéticas, exercícios e uso eventual de anorexígenos.
- Os antidiabéticos orais devem ser usados quando a dieta e o aumento da atividade física não forem eficazes.

RECOMENDAÇÕES NUTRICIONAIS

O plano de alimentação é o ponto fundamental do tratamento do diabetes. Não é possível um bom controle metabólico sem uma alimentação adequada.

Os adoçantes podem ser utilizados considerando-se o seu valor calórico. Aspartame, ciclamato, sacarina, acessulfame K e sucralose são praticamente isentos de calorias. Já a frutose tem o mesmo valor calórico do açúcar.

As refeições intermediárias podem ser feitas com frutas, leite e substitutos, pães e bolachas, mantendo-se a equivalência calórica. Alimentos que sejam fontes de proteína consumidos pouco antes de deitar auxiliam na prevenção da hipoglicemia noturna.

Características do plano de alimentação de acordo com o estado nutricional:

a. Pacientes obesos (índice de massa corporal > 25 kg/m^2):

Dieta hipocalórica: 20-25 kcal/kg de peso desejado/dia. Dietas muito rígidas e de baixo valor calórico raramente têm sucesso. Às vezes, uma restrição mais moderada, de 500 calorias/dia a menos do que a ingestão habitual, permite a perda de peso gradual e progressiva, garantindo a adesão ao tratamento. Restrinja gorduras e frituras; dê preferência a carnes magras e produtos desnatados.

b. Pacientes com peso normal (índice de massa corporal: 18,5-25 kg/m^2): Não é necessária restrição calórica nesse grupo. A dieta deve ser normocalórica, 25-35 kcal/kg/dia, dependendo da atividade física e do momento biológico. Crianças, adolescentes, atletas, gestantes e lactantes podem necessitar de calorias adicionais. Fracione em pelo menos 4 refeições ao dia.

EXERCÍCIOS FÍSICOS

O exercício deve ser frequente e constante (no mínimo três vezes por semana), de intensidade moderada (caminhar, nadar, andar de bicicleta etc.), com duração mínima de 30 minutos.

Exercícios mais intensos e esportes competitivos requerem medidas especiais:

a. avaliação cardiovascular em pacientes com mais de 30 anos ou com diabetes com mais de 10 anos de evolução (maiores riscos no caso de retinopatia proliferativa, neuropatia autonômica etc.);
b. os pacientes insulino-dependentes, por conta do risco de hipoglicemia, devem praticar atividade física após refeições ricas em carboidratos complexos e ter à sua disposição uma bebida açucarada. Pode haver necessidade de ajuste da dose de insulina;
c. como a atividade física pode provocar rápida alteração metabólica nos pacientes em uso de insulina, é necessária monitoração frequente;
d. não são aconselháveis exercícios de alto risco, em que o paciente não possa receber auxílio imediato ou que ponham em risco a vida de terceiros (alpinismo, mergulho, asa-delta etc.).

TRATAMENTO COM INSULINA

Indicações

- Diabetes tipo 1.
- Diabetes tipo 2: em falha secundária, cirurgia, infecção e gravidez.
- Outros tipos: pancreatite.

É consenso que pacientes com diabetes tipo 1 devem ser acompanhados por médicos com treinamento em diabetes ou por endocrinologistas.

Tipo 2

- Tratamento convencional: mantenha medicação oral durante o dia e introduza 0,2 UI de insulina intermediária ao deitar. Aumente 2 a 4 UI a cada 3 dias quando a glicemia de jejum for superior a 140 mg/dL.

Em pacientes com antecedentes de comprometimento vascular (AVC, IAM etc.), a insulina deve ser iniciada pela manhã, podendo ser mantido(s) o(s) antidiabético(s) oral(is).

Orientações mínimas ao paciente

- Sinais e sintomas de hipoglicemia, hiperglicemia (cetose).
- Situações especiais (p. ex., infecção, fase de remissão, exercício físico etc.).

Orientações gerais sobre insulina ao paciente

- 1 mL da solução contém 100 UI de insulina.
- A insulina deve ser estocada refrigerada (parte inferior da geladeira, onde estão as verduras).
- Não deve ser congelada ou submetida a temperaturas superiores a 30°C.
- A insulina de uso diário pode ser mantida em temperatura ambiente, evitando a exposição direta à luz solar.

- Seringas de insulina: 0,3-0,5 e 1 mL de capacidade. As descartáveis podem ser reutilizadas pela mesma pessoa, sempre com orientação do médico assistente.
- A insulina deve ser aplicada pela via subcutânea (aproximadamente 90° da superfície de aplicação).

Complicações da insulinoterapia

- Hipoglicemia.
- Lipodistrofia.
- Alergia local ou sistêmica.
- Infecção nos locais de aplicação.

Controle clínico e laboratorial

É necessário estabelecer um plano de tratamento. O plano e os objetivos do tratamento devem ser individualizados e estabelecidos de acordo com as condições clínicas das pessoas. Devem ser analisados e compreendidos pelo paciente e por seus familiares; quando possível, o plano deve ser ilustrado e reforçado com material educativo.

O plano deve se constituir de:

- Objetivos.
- Orientação nutricional.
- Recomendações com relação ao estilo de vida (exercício, suspensão do fumo).
- Educação específica para o paciente e familiares.
- Orientação para automonitoração: glicemia, glicosúria, cetonúria e sistema de registro.
- Referência aos serviços especializados, quando necessário.
- Para pacientes em idade fértil, deve-se discutir sobre anticoncepção e cuidados com o diabetes antes e durante a gestação.
- Contatos para situações especiais e no caso de dúvidas.

O ideal é que as consultas de rotina e acompanhamento sejam realizadas pela mesma equipe multidisciplinar.

Frequência das visitas

- Tipo 1 em fase inicial ou em fase de instabilidade do controle glicêmico: no máximo semanal.
- Tipo 1 em tratamento de manutenção: trimestral.
- Tipo 2 em tratamento com dieta e/ou drogas orais: semestral.
- Tipo 2 em insulinoterapia: quadrimestral.

No histórico clínico devem ser considerados:

- Intercorrências.
- Discussão dos resultados obtidos na automonitoração e ajustes da terapêutica.
- Problemas de adesão.
- Condições psicossomáticas.

Exame físico

1. Peso.
2. Altura (até a idade adulta). Acompanhamento da curva de crescimento e desenvolvimento.
3. Estado de puberdade (até a adolescência).
4. Pressão arterial.
5. Reavaliação dos achados patológicos no exame físico anterior.
6. Acuidade visual e fundo de olho: por ocasião do diagnóstico e anualmente para todos os diabéticos acima de 30 anos e para os demais com diabetes acima de 5 anos de diagnóstico.

Exames laboratoriais

1. Glicemia de jejum: é recomendável comparar com a glicemia capilar obtida ao mesmo tempo pelo paciente no seu aparelho.
2. HbA1c: pelo menos duas vezes ao ano em todos os pacientes diabéticos e, nos pacientes em tratamento insulínico, trimestral ou quadrimestralmente, ou a frutosamina a cada consulta.
3. Triglicérides, colesterol total e frações e ácido úrico: anualmente nos adultos e a cada 2 anos nas crianças.

4. Exame de urina: anual, exceto em situações especiais.
5. Microalbuminúria: anual para todos os indivíduos diabéticos com diagnóstico após a puberdade e para os outros que tiverem mais de 5 anos de duração da doença.
6. Ureia, creatinina e avaliação do ritmo de filtração glomerular: para os pacientes com macroproteinúria.
7. ECG: anualmente em indivíduos acima de 30 anos.

Reavaliação do plano de tratamento

1. Objetivos alcançados (condições gerais, níveis de glicemia, HbA1c e lipídios).
2. Controle de peso, episódios de hipoglicemia e padrão de exercício.
3. Análise de contratransferência dos especialistas solicitados.
4. Ajuste psicossocial.
5. Reavaliação dos conhecimentos sobre o diabetes e de automedicação pelo menos anualmente.

Parâmetros bioquímicos de controle metabólico

- Glicosúria:

1. Técnicas semiquantitativas e quantitativas: determinação de glicose urinária com fitas reagentes de 6/6 h, 24 h ou glicosúrias quantitativas de quatro períodos.
2. Frequência duas vezes ao dia: antes do desjejum e ao deitar. Três vezes por semana: 2 semanas anteriores à consulta.
3. Controle aceitável: glicosúria em amostra isolada < 5 g/L, nas 24 horas entre 5-10% da ingestão diária de carboidratos.

- Glicemia capilar: um mínimo de três medidas de glicemia por semana antes das refeições principais em diferentes horários e dias.
- Frutosamina: reflete o controle glicêmico do período de 1 a 3 semanas que antecedeu a coleta.
- Hemoglobina glicosilada (HbA1c): índice retrospectivo de concentração da glicemia dos últimos 2 ou 3 meses.

- A mensuração das proteínas séricas glicosiladas é atualmente o melhor método para avaliar o controle glicêmico dos pacientes diabéticos.

NORMAS PARA AUTOMONITORAÇÃO

A importância do controle glicêmico está plenamente definida para diabéticos tanto tipo 1 como tipo 2. O teste de glicemia é considerado o padrão-ouro da metodologia de controle de diabetes e automonitoração.

Razões de ordem psicológica, econômica ou social podem impor a utilização de outros métodos menos indicados.

Conduta em pacientes usuários de insulina

- Deverão realizar quatro glicemias diárias nos seguintes horários: antes do desjejum, antes do almoço, antes do jantar e antes da ceia noturna (ao deitar).
- Glicemias pós-prandiais poderão ser feitas a critério do médico que o assiste.
- Esse esquema deverá perdurar até que a glicemia se mostre estabilizada (previsão de aproximadamente 2 ou 3 semanas).
- Doses, tipos e esquemas de insulina deverão ser ajustados continuamente, com base nos resultados.
- Com a estabilização do quadro, a frequência de testes pode ser reduzida, com a recomendação de que sejam feitos em horários diferentes em cada dia.
- Nas intercorrências médicas ou em fases de manifesto descontrole, recomenda-se a volta da frequência de 4/dia.

Conduta em pacientes não usuários de insulina

- Deverão realizar uma glicemia de jejum ao dia, como referência, e duas glicemias pós-prandiais, cerca de 2 horas após as refeições.

EDUCAÇÃO DO PACIENTE DIABÉTICO

A educação é parte essencial do tratamento. Constitui um direito e dever do paciente e também um dever dos responsáveis pela promoção da saúde.

O processo educativo deve motivar o indivíduo diabético a adquirir conhecimentos e desenvolver habilidades para a mudança de hábitos, com o objetivo geral do bom controle metabólico e melhor qualidade de vida.

A educação em diabetes deve alcançar os pacientes, a família, os profissionais de saúde, a sociedade em geral e os poderes públicos e as entidades privadas. A educação, de maneira geral, deve ser prática, gradativa, contínua, interativa, adequada (idade, sexo, tipo de diabetes, presença ou não de complicações), com objetivos e critérios de avaliação definidos.

O processo de educação deve ser construído pelos indivíduos nele envolvidos, sintetizando de forma integrada o conhecimento científico, as experiências individuais, as condições sanitárias e socioeconômicas. O paciente pode ser educado em atendimento individual, na realização de grupos com outros pacientes, em salas de espera, em programação de visitas domiciliares, colônias de férias, cursos regulares, associações de diabéticos e por todos os meios e em oportunidades que favoreçam a melhor compreensão do diabetes pelo paciente, por seus familiares e pela comunidade.

EDUCAÇÃO DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

- Sensibilização e comprometimento do profissional de saúde na utilização da educação como instrumento no tratamento do diabético.
- Conhecimentos básicos sobre diabetes.
- Métodos e técnicas de educação que possibilitem o processo educacional.
- Reciclagem sistemática e contínua do profissional.
- Troca de experiências com outros profissionais que possam contribuir para melhorar os cuidados dispensados ao diabético.

Na educação de comunidades, deve-se utilizar os meios de comunicação de massa, levando conhecimentos sobre os sintomas do diabetes e sua importância. Os processos educacionais devem ser adotados com os meios e recursos possíveis e com métodos eficientes de ensino e aprendizagem.

COMPLICAÇÕES RELACIONADAS COM O DIABETES MELITO

As complicações crônicas do diabetes melito (DM) são as principais responsáveis pela morbidade e mortalidade dos pacientes diabéticos. As doenças cardiovasculares representam a principal causa de morte (52%) em pacientes diabéticos tipo 2 e constituem cerca de 30% das admissões em centros de tratamento intensivo.

Diversos fatores de risco passíveis de intervenção estão associados ao maior comprometimento cardiovascular observado nos pacientes diabéticos. Entre estes estão a presença da nefropatia diabética (ND) e da hipertensão arterial sistêmica (HAS).

A ND acomete cerca de 40% dos pacientes diabéticos e é a principal causa de insuficiência renal em pacientes que ingressam em programas de diálise.

A mortalidade dos pacientes diabéticos em programas de hemodiálise é maior do que a dos não diabéticos. Cerca de 40% dos pacientes morrem no primeiro ano de tratamento, principalmente por doença cardiovascular.

O custo do tratamento de insuficiência renal crônica (IRC) é elevado. De acordo com os dados citados pela SBD, obtidos junto à Secretaria de Saúde do Meio Ambiente do Estado do Rio Grande do Sul, o custo direto de um paciente em hemodiálise por ano é de R$ 13.902,00, sem contar o acesso vascular, as medicações (R$ 4.000,00), as eventuais hospitalizações e as consultas. Esse tipo de tratamento consome cerca de 7% do total disponível para a assistência médica.

Estudos realizados em países da Europa demonstram a elevada relação benefício/custo do emprego de medidas de prevenção de nefropatia diabética. No entanto, nesses países são realizados testes de rastreamento para a nefropatia diabética em menos de 50% dos pacientes com diabetes tipo 2.

A retinopatia diabética (RD) acomete cerca de 40% dos pacientes diabéticos e é a principal causa de cegueira entre 25 e 74 anos. A maioria dos casos de cegueira (90%) está relacionada à RD e pode ser evitada com medidas adequadas. Essas medidas diminuem a progressão das alternativas retinianas, não revertendo os danos já estabelecidos.

É imperativo fazer o diagnóstico da RD em suas fases iniciais, antes de ocorrerem lesões que comprometam a visão. O melhor procedimento para realizar a detecção precoce da RD ainda não foi determinado.

Idealmente, o rastreamento para RD deveria ser realizado por oftalmologistas da rede pública, mas esse sistema tem se mostrado insuficiente em países como o Reino Unido, na medida em que apenas uma pequena porção dos pacientes tem acesso ao especialista.

Dados epidemiológicos brasileiros indicam que as amputações de membros inferiores ocorrem com uma frequência 100 vezes maior em pacientes com diabetes.

Pacientes diabéticos com úlceras nos pés representam a maioria dos pacientes internados em enfermarias dos serviços de endocrinologia nos hospitais universitários. A maior parte das úlceras nos pés de pacientes diabéticos deve-se à diminuição da sensibilidade. Isso pode ser facilmente detectado pela medida da sensibilidade nos pés.

Embora não existam dados populacionais sobre a prevalência das complicações crônicas do diabetes no Brasil, estima-se que o número seja elevado. Além disso, provavelmente apenas uma pequena fração da população dos pacientes diabéticos é avaliada regularmente para a presença de complicações nas suas fases iniciais e recebe orientação terapêutica apropriada.

Para reduzir o impacto dessas complicações na qualidade de vida dos pacientes diabéticos e prolongar a sua vida de uma forma mais saudável e participativa na sociedade, é delineada a necessidade de projetos multidisciplinares e de atenção farmacêutica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus. Diabetes Care. 1999;22(suppl. 1):42-5.
2. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents – consensus statement. Diabetes Care. 2000;23:381-9.
3. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. N Engl J Med. 1996;334:574-9.
4. Berger M, Mühlhauserm I. Diabetes care and patient-oriented outcomes. JAMA. 1999;281:1676-8.
5. Bruno R, Gross JL. Prognostic factors in Brazilian diabetic patients starting dialysis: a 3.6 year follow-up study. J Diabetes Complications. 2000;14:266-71.
6. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al. Preservation of pancreatic ßcells function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. Diabetes. 2002;51:2796-803; 4.
7. Chiasson JL, Josse, RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. Lancet. 2002;359:2072-7.

8. Coutinho WF. Consenso Latino-Americano de Obesidade: até onde já chegamos. Arq Bras Endocrinol Metab. 1999;43:21-67.
9. Davies MJ, Raymond NT, Day JL, Hales CN, Burden AC. Diabetic Medicine. 2000;17:433-40.
10. Decode Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. Lancet. 1999;354:617-21.
11. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med. 1999;131:281-303.
12. Desfaits AC, Serri O, Renier G. Normalization of plasma lipid peroxides, monocyte adhesion, and tumor necrosis factor-alpha production in NIDDM patients after gliclazide treatment. Diabetes Care. 1998; 21:487-93.
13. Oliveira JEP, Vencio S (orgs.). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2014-2015/Sociedade Brasileira de Diabetes. São Paulo: AC Farmacêutica; 2015.
14. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WH, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin dependent diabetes and hypertension (ABCD). N Engl J Med. 1998;338:645-52.
15. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). JAMA. 2001;285:2486-97.
16. Franz MJ, Horton ES, Bantle JP, Beebe CA, Brunzel JD, Coulston AM, et al. Nutrition principles for the management of diabetes and related complications. Diabetes Care. 1994;17:490-518.
17. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: The Steno type 2 randomised study. Lancet. 1999;353:617-22.
18. Glazer G. Long-term pharmacotherapy of obesity 2000. Arch Intern Med. 2001;161:1814-24.
19. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet. 1998;351:1755-62.
20. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. Lancet. 1999;353:611-6.
21. Hollander PA, Elbein S, Hirsch IB, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study. Diabetes Care. 1998;21:1288-94.
22. Hypertension in Diabetes Study Group. HDS 1: Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. J Hypertens. 1993;11:309-17.
23. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med. 2002;346:393-403.
24. Lehto S, Rönnemaa T, Haffner SM, Pyörälä, Kallio V, Laakso M. Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM. Diabetes. 1997;46:1354-9.

25. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long--term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. BMJ. 1997;314:1512-5.
26. Meltzer S, Leiter L, Daneman D, et al. 1998 Clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. Can Med Assoc J. 1998;159(Suppl):S1-S29.
27. Muls E. Nutrition recommendations for the person with diabetes. Clinical Nutrition. 1998;17(suppl. 2):18-25.
28. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Am J Clin Nutr. 1992;55:615S-9S.
29. Organização Mundial da Saúde. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Genebra: OMS; 1999.
30. Panzram G. Mortality and survival in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia. 1987;30:123-31.
31. Reichelt AJ, Spichler ER, Branchtein L, et al. Fasting plasma glucose is a useful test for the detection of gestational diabetes. Diabetes Care. 1998;21:1246-9.
32. Scheen AJ, Lefèbvre PJ. Management of the obese diabetic patient. Diabetes Reviews. 1999;7(2):77-93.
33. Silvestre JA. Hospitalizações SUS 1997. Coordenadoria da Atenção à Saúde do Idoso. Brasília: Ministério da Saúde; 1997.
34. Sjöstron L, Torgerson J, Hauptman M, Boldrin M. Xendos-orlistat in the prevention of diabetes in obese patient subjects. University Hospital, Gotemburgo, Suécia; Hoffmann-La Roche, Nuthey, New Jersey, EUA. 9th Congress on Obesity (São Paulo, Brasil, Agosto 2002).
35. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 1997;20:1183.
36. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. For The Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 2001;344:1343-50.
37. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al. For the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. N Engl J Med. 1999;340:677-84.
38. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes: UKPDS 34. Lancet. 1998;352:854-65.
39. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes: UKPDS 33. Lancet. 1998;352:837-53.
40. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ. 1998;317:703-12.

CAPÍTULO 20

Paciente dislipidêmico

INTRODUÇÃO

O acompanhamento clínico do paciente dislipidêmico no Brasil deve ser realizado atualmente de acordo com as V Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia, que teve sua finalização em 2013.

A doença aterosclerótica é a principal causa de mortalidade no Brasil. Essa doença é multifatorial e a sua prevenção passa pela identificação e pelo controle não só das dislipidemias, mas do conjunto dos fatores de risco.

As recomendações das V Diretrizes seguem os seguintes critérios de evidência adotados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia.

BASES FISIOPATOLÓGICAS DAS DISLIPIDEMIAS PRIMÁRIAS

O acúmulo de VLDL no compartimento plasmático resulta principalmente em hipertrigliceridemia, podendo ocorrer também hiperlipidemia mista, ou seja, hipertrigliceridemia associada a hipercolesterolemia. O aumento de VLDL pode dever-se a um aumento da produção da lipoproteína pelo fígado ou diminuição da catabolização da VLDL, isto é, redução do processo de lipólise da lipoproteína, catalisado pela lipase da lipoproteína. Diminuição da síntese da lipase da lipoproteína ou mutações no gene da enzima que resultem em diminuição da sua atividade são causas de dimi-

nuição da lipólise. Podem ocorrer, no entanto, mutações no gene da apo CII, que estimula a ação da lipase da lipoproteína, o que também resulta em diminuição da lipólise, acúmulo de VLDL e hipertrigliceridemia.

O acúmulo da LDL no compartimento plasmático resulta em hipercolesterolemia. Pode ocorrer por defeito no gene do receptor de LDL, com consequente "déficit" na expressão ou função dos receptores de LDL, diminuindo o catabolismo da lipoproteína, especialmente pelo fígado. Até o momento, mais de 250 mutações do receptor de LDL foram detectadas em portadores de hipercolesterolemia familiar.

A mutação no gene que codifica a apo B100 pode levar a acoplamento deficiente da LDL ao receptor e hipercolesterolemia. A maioria dos pacientes com hipercolesterolemia pertence ao grupo das hipercolesterolemias poligênicas. Nesse defeito metabólico, ocorre uma complexa interação entre múltiplos fatores genéticos e ambientais que determinam a concentração da LDL no plasma. Esses fatores estão ligados à responsividade à dieta, à regulação da síntese de colesterol e ácidos biliares, ao metabolismo intravascular de lipoproteínas ricas em apo B e à regulação da atividade do receptor de LDL. O alelo apo E4 pode contribuir para o aumento da colesterolemia. Outros mecanismos fisiopatológicos também estão envolvidos na gênese das dislipidemias, mas os últimos descritos estão entre os mais ilustrativos para o entendimento dos defeitos envolvendo o metabolismo de lipídios.

ATEROGÊNESE

Definição

Aterosclerose é um processo dinâmico, evolutivo, a partir de dano endotelial de origem multifatorial, com características de reparação tecidual.

Curso evolutivo

Os fatores de risco são capazes de lesar o endotélio vascular, causando disfunção endotelial. A partir do dano vascular, ocorre a expressão de moléculas de adesão que mediarão a entrada de monócitos em direção ao espaço intimal, que por sua vez englobarão lipoproteínas modificadas (predominantemente LDL oxidadas), originando as células espumosas.

Diferentes mediadores inflamatórios são liberados no espaço intimal, perpetuando e ampliando o processo, levando finalmente à formação da placa aterosclerótica. Esta é constituída por elementos celulares, componentes da matriz extracelular e núcleo lipídico. As placas podem ser divididas em estáveis ou instáveis.

As primeiras caracterizam-se por predomínio de colágeno, organizado com capa fibrosa espessa, escassas células inflamatórias e núcleo lipídico menos proeminente. As últimas apresentam atividade inflamatória intensa, especialmente nos seus ângulos, com grande atividade proteolítica, núcleo lipídico proeminente e capa fibrótica tênue. Tem sido sugerido que a ruptura das placas parece estar relacionada com as suas características morfológicas e bioquímicas, não com seu grau de estenose. Ao longo da vida, parecem ocorrer pequenas rupturas/tromboses que determinam remodelação das placas, frequentemente sem manifestações clínicas.

Todavia, o grau de trombose sobreposta à placa rota determinará a magnitude do evento cardiovascular. Mais recentemente, o papel da adventícia vem sendo revisto na aterogênese a partir de observações histopatológicas, demonstrando a presença de células inflamatórias e de agentes infecciosos que poderiam migrar para o espaço intimal.

CLASSIFICAÇÃO DAS DISLIPIDEMIAS

a. Classificação laboratorial

- Hipercolesterolemia isolada – aumento do colesterol total (CT) e/ou LDL-colesterol (LDL-C)
- Hipertrigliceridemia isolada – aumento dos triglicérides (TG)
- Hiperlipidemia mista – aumento do CT e dos TG
- Diminuição isolada do HDL-colesterol (HDL-C) ou associada a aumento dos TG ou LDL-C

Os valores de referência dos lipídios podem ser verificados na Tabela 20.1.

Tabela 20.1 Valores de referência dos lipídios para indivíduos com mais de 20 anos de idade

Lipídios	Valores	Categoria
CT	< 200	Ótimo
	200-239	Limítrofe
	≥ 240	Alto
LDL-C	< 100	Ótimo
	100-129	Desejável
	130-159	Limítrofe
	160-189	Alto
	≥ 190	Muito alto
HDL-C	< 40	Baixo
	> 60	Alto
TG	< 150	Ótimo
	150-200	Limítrofe
	201-499	Alto
	≥ 500	Muito alto

b. Classificação etiológica

- Dislipidemias primárias – origem genética.
- Dislipidemias secundárias – causadas por outras doenças ou uso de medicamentos: hipotireoidismo, diabetes melito (DM), síndrome nefrótica, insuficiência renal crônica, obesidade, alcoolismo, icterícia obstrutiva, uso de doses altas de diuréticos, betabloqueadores, corticosteroides, anabolizantes.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL DAS DISLIPIDEMIAS

O perfil lipídico é definido pelas determinações do CT, HDL-C, TG e, quando possível, do LDL-C* após jejum de 12 a 14 horas.

O perfil lipídico deverá ser realizado em indivíduos com um estado metabólico estável. Dieta habitual e peso devem ser mantidos por pelo menos 2 semanas antes da realização do exame. Deve-se levar em consideração que após qualquer doença ou cirurgia em geral, o perfil lipídico do paciente poderá estar temporariamente comprometido. Recomenda-se, portanto, aguar-

dar pelo menos 8 semanas para a determinação dos lipídios sanguíneos. Nenhuma atividade física vigorosa deve ser realizada nas 24 horas que antecedem o exame. É preciso realizar as dosagens seriadas sempre que possível no mesmo laboratório para tentar minimizar o efeito da variabilidade analítica. Evita-se a ingestão de álcool nas 72 horas que antecederem a coleta do sangue.

Grau de recomendação: B. Nível de evidência: 4.

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E METAS LIPÍDICAS DE TRATAMENTO PARA A ATEROSCLEROSE

O LDL-C é fator causal e independente de aterosclerose sobre o qual devemos agir para diminuir a morbidade e a mortalidade. A prevenção deve basear-se no risco absoluto de eventos coronarianos. Todos os indivíduos devem submeter-se a mudanças do estilo de vida (MEV) – dieta, exercício, abstenção do fumo, perda de peso.

Fatores de risco para aterosclerose que modificam as metas de LDL-C

Fumo, hipertensão arterial sistêmica (PA ≥ 140/90 mmHg), HDL-C* < 40 mg/dL, diabetes melito (diabéticos são considerados portadores de aterosclerose), idade (≥ 45 anos para homens e ≥ 55 anos para mulheres), história familiar precoce de aterosclerose (parentes de primeiro grau < 55 anos para homens e < 65 anos para mulheres), HDL-C* > 60 mg/dL são considerados fatores protetores, devendo ser descontado um fator de risco da soma.

Principais fármacos que interferem nos níveis lipídicos

Anti-hipertensivos:

- Tiazidas.
- Clortalidona.
- Espironolactona.
- Betabloqueadores.

Imunossupressores:

- Ciclosporina.
- Prednisolona.
- Prednisona.

Esteroides:

- Estrógenos.
- Progestágenos.
- Contraceptivos orais.

Anticonvulsivantes:

- Ácido acetilsalicílico.
- Ácido ascórbico.
- Amiodarona.
- Alopurinol.

Principais doenças que interferem nos níveis lipídicos:

- Hipotireoidismo.
- Hipopituitarismo.
- Diabetes melito.
- Síndrome nefrótica.
- Insuficiência renal crônica.
- Atresia biliar congênita.
- Doenças de armazenamento.
- Lúpus eritematoso sistêmico.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DAS DISLIPIDEMIAS

Estatinas

São os medicamentos de escolha para reduzir o LDL-C em adultos (18--55% em média). Sua ação ocorre por inibição da HMG-CoA redutase, enzima-chave na síntese do colesterol, fato que leva à menor síntese de colesterol hepática e ao aumento da expressão dos receptores da LDL na su-

perfície do fígado. Consequentemente, haverá menor síntese e remoção das VLDL e LDL pelo fígado. As vastatinas elevam também o HDL-C em 5-15% e reduzem os TG em 7-30%, podendo assim ser utilizadas também nas hipertrigliceridemias leves a moderadas.

As vastatinas diminuem eventos isquêmicos coronarianos, necessidade de revascularização do miocárdio, mortalidade cardíaca e total e AVC (nos estudos de prevenção secundária). Consideramos que o benefício do uso das vastatinas decorra de um efeito de classe secundário à redução do LDL-C, embora alguns mecanismos possam diferenciar os diversos fármacos.

Para o tratamento adequado devem ser atingidas as metas de LDL-C propostas, utilizando-se as doses necessárias das vastatinas (lovastatina 20--80 mg, sinvastatina 10-80 mg, pravastatina 20-40 mg, fluvastatina 10-80 mg, atorvastatina 10-80 mg). Uma vez estabelecido o tratamento, este deverá ser seguido por tempo indeterminado. As vastatinas devem ser suspensas caso haja aumento das aminotransferases > 3 vezes os valores normais, dor muscular ou aumento da creatinoquinase > 10 vezes o valor normal.

Ezetimiba

A ezetimiba inibe a absorção de colesterol na borda em escova do intestino delgado, atuando seletivamente nos receptores Niemann-Pick C1-*like protein* 1 e inibindo o transporte de colesterol. A inibição da absorção de colesterol, em grande parte do colesterol biliar, leva à diminuição dos níveis de colesterol hepático e ao estímulo à síntese de LDL-R, com consequente redução do nível plasmático de LDL-C de 10% a 25%. Em comparação com placebo, a ezetimiba associada a estatina reduziu eventos CV em pacientes com estenose aórtica degenerativa e doença renal crônica. Em comparação com monoterapia com estatina, um estudo está em andamento testando o benefício adicional da associação estatina e ezetimiba. Com base nesses estudos, a adição da ezetimiba tem sido recomendada quando a meta de LDL--C não é atingida com o tratamento com estatinas.

Resinas

As resinas de troca (colestiramina e colestipol) são fármacos não absorvíveis que diminuem a absorção de sais biliares e, consequentemente, do colesterol. Em razão disso, ocorre maior excreção fecal de ácidos biliares e a

sua oferta no fígado diminui. O catabolismo assim acelerado estimula a atividade enzimática na célula hepática, incluindo a da HMG-CoA redutase, e o conteúdo diminuído do colesterol intracelular aumenta a expressão de receptores BE, que apresentam elevada afinidade para as LDL circulantes.

Verifica-se aumento da síntese hepática de colesterol e da atividade da enzima 7-hidroxilase, que regula a formação de ácidos biliares a partir do colesterol. A capacidade de aumentar o número de receptores *in vivo* depende da integridade genética, estando diminuída na hipercolesterolemia familiar heterozigótica e ausente na homozigótica. O efeito final é o resultado do balanço entre a aceleração da síntese do colesterol e de seu catabolismo (pelo bloqueio da via êntero-hepática de reabsorção de ácidos biliares e colesterol).

Em agosto de 2001, apenas a colestiramina estava disponível no Brasil. Em decorrência da maior aceleração dessa via metabólica, há maior síntese hepática de VLDL, o que explicaria o eventual aumento da trigliceridemia, habitualmente discreto. Pode ocorrer também maior síntese de apoproteína A1, levando a uma pequena elevação de HDL-C. A colestiramina em doses de 16-24 g/dia reduz o LDL-C (15-30%) e, no estudo Lipid Research Clinics, diminuiu o risco de infarto do miocárdio em 19%.

Posologia e via de administração

A colestiramina é apresentada em envelopes de 4 g na forma de grânulos. A posologia inicial é de um envelope ao dia, podendo atingir o máximo de quatro a seis envelopes diariamente (16 g/dia a 24 g/dia); a posologia acima de 16 g/dia é dificilmente tolerada, principalmente em idosos. O paladar não é agradável; para melhorá-lo, aconselha-se dissolver o conteúdo do envelope em suco de fruta e ingerir a solução junto às refeições, de modo fracionado. A apresentação na forma light pode melhorar sua tolerância, mas contém 16,8 mg de fenilalanina por dose de 5 g, o que restringe seu uso em portadores de fenilcetonúria. Como no caso dos demais hipolipemiantes, seu uso deve ser prolongado, pois, uma vez interrompido, restabelece-se o ciclo êntero-hepático, retornando a colesterolemia a valores anteriores ao tratamento.

Efeitos colaterais

Os principais efeitos colaterais da colestiramina relacionam-se ao aparelho digestivo, por interferir na motilidade intestinal: obstipação, empachamento, náuseas e meteorismo, além de exacerbação de hemorroidas pree-

xistentes. Raramente, pode ocorrer obstrução intestinal e acidose hiperclorêmica em idosos e crianças, respectivamente. Diminui eventualmente a absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, K) e de ácido fólico. Suplementação delas a crianças, ou eventualmente a adultos, é aconselhável. Com o uso prolongado, pode ocorrer hipoprotrombinemia consequente da deficiência de vitamina K, prevenida ou revertida pela administração oral ou parenteral dessa vitamina. Entre os efeitos bioquímicos, citam-se aumento discreto dos triglicérides e eventual de fosfatase alcalina e transaminases. Seu uso deve ser evitado se houver hipertrigliceridemia. A colestiramina é indicada em casos de hipercolesterolemia discreta ou moderada, consequente de causas ambientais ou genéticas (caráter heterozigótico).

Não atua na hipercolesterolemia familiar homozigótica por conta da impossibilidade de expressão de receptores B-E. Pode ser administrada a pacientes de qualquer idade, ressalvando que os idosos a toleram com maior dificuldade por causa dos efeitos colaterais. Entretanto, é a única droga permitida para crianças e adolescentes que apresentam hipercolesterolemia resistente às medidas de restrição alimentar.

É fármaco de escolha em crianças e adjuvante às vastatinas. Não deve ser usado na hipertrigliceridemia.

A colestiramina deve ser usada como adjuvante às vastatinas no tratamento das hipercolesterolemias graves. Ela é droga de primeira escolha em crianças, mulheres no período reprodutivo e pacientes que não toleraram as vastatinas.

Fibratos

São fármacos derivados do ácido fíbrico, indicados no tratamento da hipertrigliceridemia endógena – aumento correspondente de VLDL plasmáticas – sempre que houver falha da intervenção dietética específica. Além do clofibrato, droga inicialmente introduzida a partir de 1962, fazem parte deste grupo: bezafibrato, fenofibrato, genfibrosila, etofibrato e ciprofibrato, todos em uso no Brasil.

Seu mecanismo de ação é complexo e não totalmente esclarecido. Admite-se que:

a. reduzem a síntese hepática das VLDL em decorrência do menor fluxo de ácidos graxos livres para o fígado;

b. estimulam a atividade da enzima lipase das lipoproteínas;
c. aumentam a excreção de colesterol hepático pelas vias biliares;
d. aumentam a afinidade dos receptores B/E pelas LDL;
e. provocam a redistribuição das subfrações de LDL, diminuindo a concentração relativa das LDL pequenas e densas (mais aterogênicas);
f. reduzem a lipemia pós-prandial;
g. tornam as LDL, *in vitro*, menos suscetíveis à oxidação;
h. podem diminuir os níveis circulantes de Lp(a) por mecanismo ainda não esclarecido;
i. estudos experimentais mostraram possível ação inibidora da enzima HMG-Coa redutase, interferindo desse modo na cascata de síntese do colesterol hepático.

Pesquisas recentes têm vinculado os PPAR(s) (*peroxisome proliferator activated receptors*) à ação hipolipemiante dos fibratos. Os PPAR(s) são fatores de transcrição intranucleares, e sua subclasse alfa, quando ativada, inibe a transcrição da apolipoproteína C III (que por sua vez se contrapõe à ação da lipase das lipoproteínas), aumenta a produção da lipase das lipoproteínas e estimula a transcrição de apo AI e apo AII, o que contribui para elevar o nível circulante de HDL. Eles apresentam alto grau de ligação à albumina, são metabolizados no citocromo P450 (CYP) 3A4 e interagem com as drogas que utilizam a mesma via metabólica. São administrados por via oral e absorvidos pelo trato gastrintestinal; a excreção é feita quase totalmente por via renal, após conjugação com o ácido glicurônico.

Os fibratos são indicados sempre que os níveis de triglicerídemia não atingirem os valores ideais após restrição dietética devidamente dirigida e controlada. Entretanto, deve-se estar atento para os casos de quilomicronemia (quilomícrons – ou triglicérides exógenos – presentes em amostras colhidas após jejum de 12 horas), em que esses medicamentos não têm qualquer efeito.

Quando a triglicerídemia endógena for muito elevada (> 500 mg/dL), o que acarreta maior risco de pancreatite aguda ou de trombose, deve-se iniciar a terapêutica farmacológica concomitante à restrição alimentar. Ao se considerar os fenótipos lipoproteicos, a indicação preponderante é o tipo IV, mas podem ser empregados também nos fenótipos IIb, III (muito raro) e IV, que têm em comum a presença de VLDL em excesso. A redução da triglicerídemia com doses habituais de fibratos situa-se em torno de 30%, tomando-

-se o cuidado de manter uma dieta adequada. A redução relativa será tanto maior quanto mais alto for o nível basal de triglicérides, podendo alcançar até 60%. Paralelamente ocorre um aumento da fração HDL-C de em média 10% em relação ao valor basal, mas esse aumento pode chegar eventualmente até cerca de 30%. Os fibratos também podem, nas doses habituais (clofibrato 1.000-2.000 mg/dia, genfibrosila 600-1.200 mg, bezafibrato 200-600 mg/dia, liberação simples, liberação prolongada 400 mg/dia, etofibrato 500 mg/dia, fenofibrato 200 mg/dia micronisado, simples 250 mg/dia, ciprofibrato 100 mg/dia), diminuir a fração LDL-C em percentuais variáveis segundo a droga utilizada: genfibrosila –10%; bezafibrato –15%; ciprofibrato de –24 a –35%; fenofibrato –28%. Assim, eles podem ser indicados quando houver intolerância às vastatinas. Trabalhos ainda escassos mostraram redução da Lp(a) após uso de bezafibrato (–26 a –39%) e genfibrosila (–25%).

Além de seu efeito sobre as lipoproteínas, os fibratos podem interferir beneficamente no mecanismo da hemostasia e no metabolismo dos carboidratos. Esses efeitos não são homogêneos e podem variar de acordo com a droga. Assim, têm sido observados os seguintes dados, alguns deles ainda controversos: a) diminuição da viscosidade sanguínea, agregação plaquetária do fibrinogênio fator VII e PAI – 1; b) melhora da tolerância à glicose e do controle da glicemia em diabéticos não insulino-dependentes.

O uso de fibratos pode desencadear efeitos adversos, embora estes não sejam frequentes: distúrbios gastrintestinais, mialgia, astenia, litíase biliar (mais comum com clofibrato), diminuição de libido, erupção cutânea, prurido, cefaleia e perturbação do sono. Eles ocorrem em 5 a 10% dos casos tratados, são geralmente bem tolerados e desaparecem com a interrupção do tratamento. Embora raro, às vezes observa-se um aumento de enzimas hepáticas e/ou da creatinoquinase, também de forma reversível. Recomenda-se cautela nas seguintes condições clínicas: a) portadores de doença biliar; b) uso concomitante de anticoagulante oral, cuja posologia deve ser ajustada (eventualmente diminuída); c) pacientes com função renal diminuída e/ou proteinúria podem apresentar piora pelo uso desses hipolipemiantes; d) associação com vastatinas (não se deve associar a genfibrosila a vastatinas).

No estudo de Helsinki, a genfibrosila diminuiu os eventos cardiovasculares de homens hipercolesterolêmicos em 19%. No estudo VA-HIT, esse mesmo fármaco diminuiu em 22% o risco de eventos coronarianos em homens com LDL-C < 140 mg/dL (média 111 mg/dL), HDL-C < 40 (média 32 mg/dL) e TG < 300 mg/dL (média 160 mg/dL). Nesse estudo, mais de

70% dos indivíduos apresentavam resistência à insulina e 25% eram diabéticos tipo 2. Os efeitos foram atribuídos ao aumento do HDL-C. Dessa forma, os fibratos podem ser úteis na prevenção primária e secundária em indivíduos com as características descritas.

São indicados no tratamento da hipertrigliceridemia endógena quando houver falha das MEV ou quando for muito elevada (> 500 mg/dL). Têm papel na prevenção da aterosclerose clínica em indivíduos com as características dos estudos de Helsinki e VA-HIT.

Niacina

A niacina atua no tecido adiposo periférico, leucócitos e células de Langerhans por meio de sua ligação com um receptor específico ligado à proteína G, o GPR109A. A ativação da GPR109A inibe as lipases hormonossensitivas nos adipócitos e, por esse meio, diminui a liberação de AGs livres na circulação. Em paralelo, a niacina inibe a atividade da enzima diacilglicerol aciltransferase-2 (DGAT-2) nos microssomos dos hepatócitos e, assim, a síntese hepática de TG. Resulta dessas ações uma menor disponibilidade de TG intra-hepático e, por consequência, o aumento no catabolismo de apo B e menor secreção de VLDL e LDL. Indiretamente, ocorrem redução da Lp(a) (−26%) e aumento do HDL-C (até 30%).

Em formulações mais toleráveis, como as formas estendidas, o tratamento com niacina reduziu a espessura média-íntima mesmo em pacientes em uso de estatinas. Em dois estudos clínicos recentes, no entanto, a adição de niacina ao tratamento eficaz com estatinas com ou sem ezetimiba, para meta de LDL-C < 70 mg/dL, não adicionou benefício algum. Posologia: na forma tradicional, utiliza-se a dose de 2 a 6 g/dia ajustada conforme o efeito ou a tolerância. Na limitação ao uso do ácido nicotínico são frequentes efeitos colaterais, como rubor facial, hiperglicemia, hiperuricemia e alterações do trânsito intestinal. No Brasil, está disponível o acipimox, derivado do ácido nicotínico, que pode ser utilizado na dose de 250-750 mg/dia. A niacina deve ser utilizada com cuidado em diabéticos, pois pode piorar o controle glicêmico.

No estudo de prevenção secundária Coronary Drug Project, houve diminuição de 27% nos eventos coronarianos. A niacina pode ser utilizada como alternativa aos fibratos e às vastatinas ou em associação com esses fármacos em portadores de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia ou dislipidemia mista.

Ômega-3

Os ácidos graxos ômega-3 (EPA e DHA) reduzem os triglicérides por diminuir a produção de VLDL no fígado. Os ômega-3 também apresentam propriedades antitrombóticas e possivelmente antiarrítmicas. A dose mínima recomendada é de 4 g/dia. O estudo GISSI Prevenzzione demonstrou que a suplementação de 1 g/dia de ômega-3 reduziu em 10% os eventos cardiovasculares (morte, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral) em portadores de doença arterial coronariana. Entretanto, o papel da suplementação farmacológica desses ácidos na prevenção da aterosclerose clínica ainda não está totalmente estabelecido.

Os ácidos graxos ômega-3 (EPA e DHA) podem ser utilizados como adjuvantes aos fibratos na terapia das hipertrigliceridemias ou em substituição a estes em pacientes intolerantes.

Inibidores da proteína de transferência de éster de colesterol (CETP)

A CETP é responsável pela transferência de ésteres de colesterol da HDL para lipoproteínas que contêm apo B, em troca equimolar por triglicérides. Como é previsível, a inibição da CETP aumenta a concentração de colesterol na HDL e a diminui nas lipoproteínas que contêm apo B, incluindo VLDL e LDL. No primeiro estudo clínico com inibidor de CETP, o torcetrapib, não se observou redução dos ateromas e houve excesso de mortes e eventos cardiovasculares aparentemente relacionados com a ativação adrenal e a elevação da PA. Mais recentemente, outro inibidor de menor potência, o dalcetrapib, teve seu estudo interrompido por falta de benefício clínico. Não houve evidência de danos com esse fármaco. Atualmente, dois outros inibidores com maior potência de ação estão sendo testados, o anacetrapib e o evacetrapib. Os resultados desses estudos devem esclarecer se há benefício cardiovascular com a inibição da CETP.

Inibidor da *microsomal transfer protein* (MTP)

A proteína de transferência microssomal de triglicerídeos (MTP) é responsável pela transferência de triglicerídeos para a apolipoproteína B nos hepatócitos durante a síntese de VLDL. Assim, a inibição farmacológica da

MTP é uma estratégia potencial para redução dos níveis de colesterol e triglicérides plasmáticos. O lomitapide é um inibidor da MTP que, em estudo preliminar em pacientes homozigotos para HF, mostrou ser capaz de reduzir o LDL-C em até 50,9% após 4 semanas de tratamento. Em estudos prévios, o lomitapide se associou ao acúmulo de triglicérides hepáticos e, consequentemente, esteatose hepática, por isso sua indicação tem sido proposta para dislipidemias graves. Não existe, até o presente, estudo com tamanha amostra e desfechos clínicos que determinem a segurança e a eficácia na redução de eventos CVs.

Inibidores da *Proprotein convertase subtilisin kexin type 9* (PCSK9)

A PCSK9 regula as concentrações de colesterol plasmático por inibir a captação de LDL pelo seu receptor hepático. Indivíduos que apresentam mutações relacionadas com a redução de função da PCSK9 apresentam concentrações mais baixas de LDL-C e menor risco de doença CV. Oligonucleotídeos antissenso são pequenas sequências de nucleotídeos que se ligam ao RNA mensageiro e inibem a síntese proteica. Oligonucleotídeos dirigidos para o gene da PCSK9 e, além destes, anticorpos monoclonais para a proteína PCSK9 foram desenvolvidos. Esses inibidores diminuem o LDL-C em 20 a 50%. Anticorpos e oligonucleotídeos antissenso para a PCSK9 estão sendo testados em estudos em fases II e III, não havendo, contudo, evidência disponível de benefício clínico até o momento.

Inibidores da síntese de apolipoproteína B

Oligonucleotídeos antissenso para o gene da apolipoproteína B100 reduzem as concentrações plasmáticas de VLDL, LDL e Lp(a). O mipomersen é um oligonucleotídeo de segunda geração administrado por injeção subcutânea semanal na dose de 200 mg. Existem estudos fase 3 com seguimento de até 104 semanas de duração em portadores de HF hétero e homozigótica, além de portadores de hipercolesterolemia poligênica refratários ao tratamento convencional. Na dose de 200 mg/semana o mipomersen diminui, em média, o LDL-C em 25% nas populações estudadas, com respostas variáveis de paciente para paciente (2% a − 80%). Na maioria dos estudos, os pacientes faziam uso de doses máximas toleradas de estatinas e/ou ezetimiba. As reduções de apo B100 e Lp(a) foram também de 25 a 30%.

Os principais efeitos colaterais do mipomersen são reações no local de injeção, sintomas semelhantes aos da gripe e acúmulo de gordura hepática. Até o momento não existe evidência de benefício CV e seu uso tem sido proposto para formas graves de hipercolesterolemia.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estatinas

A principal característica das vastatinas relacionada ao potencial de interações medicamentosas é sua propriedade de solubilidade lipofílica ou hidrofílica. Atualmente, a pravastatina 168 é a única estatina hidrossolúvel em uso clínico, excretada primariamente pelos rins e que sofre metabolismo hepático de pequena intensidade. As demais estatinas disponíveis – lovastatina, sinvastatina, fluvastatina, atorvastatina e cerivastatina – são lipossolúveis e sofrem metabolismo hepático e entérico via sistema citocromo P450. Lovastatina e sinvastatina são metabolizadas extensamente pela isoenzima CYP 3A4/5; atorvastatina e cerivastatina são metabolizadas pela mesma via, porém em menor proporção. O metabolismo da fluvastatina processa-se principalmente pela via CYP 2C9/10.

Em consequência dessas vias metabólicas, lovastatina e sinvastatina e, em menor proporção, atorvastatina e cerivastatina têm o potencial de interagir com diversos fármacos que sejam substratos ou inibidores da CYP 3A4/5, incluindo diltiazem e verapamil, antifúngicos orais (itraconazol, fluconazol e cetoconazol) e antibióticos macrolídeos (eritromicina, claritromicina, azitromicina). Fluvastatina pode interagir com substratos e inibidores da CYP 2C9/10, como amiodarona, anti-inflamatórios não esteroidais, fenitoína, varfarina, cisaprida, astemizol e terfenadina. Pravastatina é indutor fraco da CYP 3A4/5 e apresenta potencial mínimo de interação com outros fármacos. A elevação da CPK, acompanhada ou não de dores musculares, é pouco frequente com as estatinas isoladamente. Entretanto, a incidência de miopatia aumenta com o uso concomitante de fibratos (5%) e de ácido nicotínico (3%). A interação das vastatinas com os fármacos inibidores da CYP 3A4/5 envolve risco aumentado de miopatia, inclusive rabdomiólise, relatada em diversos estudos. Em pacientes submetidos a transplante de órgãos tratados com ciclosporina, deve ser evitado o uso de lovastatina e sinvasta-

tina pelo risco potencial de rabdomiólise e insuficiência renal. Essas graves complicações são reversíveis após a supressão das vastatinas. O medicamento de escolha para o tratamento da hipercolesterolemia induzida pela ciclosporina é a pravastatina, cujo metabolismo pela CYP 3A4/5 é insignificante.

Fibratos

Os fibratos ligam-se avidamente às proteínas plasmáticas e podem deslocar fármacos como varfarina, fenitoína e sulfonilureias de seus locais de ligação proteica. Em consequência, aumentam as concentrações da fração livre desses fármacos, cujas doses devem ser diminuídas quando coadministradas com fibratos. A combinação de fibratos e resinas é segura, porém o risco de miopatia e rabdomiólise pode aumentar com as vastatinas.

Niacina

A niacina pode potencializar os efeitos dos anti-hipertensivos e exacerbar hipotensão ortostática. Em diabéticos e em pacientes suscetíveis, pode aumentar a glicemia (efeito dose-dependente), implicando ajuste da dose dos agentes antidiabéticos. A administração de qualquer fármaco hepatotóxico deve ser evitada em conjunto com niacina, que tem o potencial de causar lesão hepática. O álcool acentua os efeitos colaterais do ácido nicotínico, como rubor e prurido. A niacina pode ser usada em associação com outros hipolipemiantes, quando necessário, para atingir os níveis lipídicos desejados.

Resinas

Colestiramina e colestipol podem alterar a absorção de diversos fármacos pela formação de complexos com eles. Exemplos clássicos são a digoxina, propranolol, varfarina, vitaminas lipossolúveis e corticosteroides. Na prática clínica, a administração de medicamentos a pacientes em uso de resinas deve ser feita com intervalo mínimo de 2 horas antes e 4 horas depois.

Ácidos graxos ômega-3

Os efeitos antitrombogênicos (antiplaquetários) dos ácidos graxos ômega-3 – EPA e DHA – são mais significativos do ponto de vista clínico que os

efeitos no perfil lipídico. Sua interação mais importante é com os antiplaquetários, pelo potencial de aumentar o risco hemorrágico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ashraf T, Hay JW, Pitt B, et al. Cost-effectiveness of pravastatin in secondary prevention of coronary artery disease. Am J Cardiol. 1996;78:409-14.
2. Bays HE, Dujovne CA. Drug interactions with lipid altering drugs. Drug Safety. 1998;19:355-71.
3. Christians U, Jacobson W, Floren LC. Metabolism and drug interactions of HMG--CoA reductase inhibitors in transplant patients. Pharmacol Ther. 1998;80:1-34.
4. Committee of Principal Investigators. A cooperative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Br Heart J. 1978;40:1069-18.
5. Cooper AD. Hepatic uptake of chylomicron remnants. J Lipid Res. 1997;38:2173-92.
6. Cooper GR, Smith SJ, Meyers GL, Sampson EJ, Magid E. Estimating and minimizing effects of biologic sources of variation by relative range when measuring the mean of serum lipids and lipoproteins. Clin Chem. 1994;40:227-32.
7. Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. JAMA. 1975; 231:360-81.
8. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analysis. Br Med J. 2000;321:199-204.
9. Derr AE, Jenderson KK, Schneider JC Jr, et al. Colestipol hydrochloride in hypercholesterolemic patients – effect on serum cholesterol and mortality. J Chon Dis. 1978;31:5-17.
10. Diament J, Forti N, Giannini SD. Fibratos: semelhanças e diferenças. Rev Soc Cardiol do Estado de São Paulo. 1999;1:83-91.
11. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TEXCAPS. JAMA. 1998;279:1615-22.
12. Dujovne CA. New lipid lowering drugs and new effects of old drugs. Curr Opin Lipidol. 1997;8:362-8.
13. Euroaspire Study Group. A European Society of Cardiology survey on secondary prevention of coronary heart disease: principal results. Eur Heart J. 1997;18:1569-82.
14. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). JAMA. 2001;285:2486-97.
15. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. Circulation. 1995;92:657-71.
16. Farmer JA, Gotto AM. Anti hyperlipidemic agents. Drug interactions of clinical significance. Drug Safety. 1994;11:301-9.
17. Fruchart JC, Duriez P. Potential role of drug combinations in the prevention of cardiovascular disease. Eur Heart J. 2000;Suppl. 2:D-54-D-6.

18. Gianini SD, Forti N, Diament J. Hipolipemiantes I. Ação predominante na hipercolesterolemia. In: Batlouni M, Ramires JAF (eds.). Farmacologia e terapêutica cardiovascular. São Paulo: Atheneu; 1999. p. 513-34.
19. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. Cost-effectiveness in health and medicine. New York: Oxford University Press; 1996.
20. Goldberg IJ. Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. J Lipid Res. 1996;37:693-707.
21. Goldman L, Weinstein MC, Goldman PA, Williams LW. Cost-effectiveness of HMG--CoA reductase inhibition for primary and secondary prevention of coronary heart disease. JAMA. 1991;265:1145-51.
22. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, et al. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham. Circulation. 1998;97:1876-87.
23. Guimarães AC, Lima M, Mota E, et al. The cholesterol level of a selected Brazilian salaried population. CVD Prevention. 1998;1:306-17.
24. Gylling H, Radhakrishnan R, Miettinen TA. Reduction of serum cholesterol in postmenopausal women with previous myocardial infarction and cholesterol malabsorption induced by dietary sitostanol ester margarine: women and dietary sitostanol. Circulation. 1997;96:4226-31.
25. Hamilton VH, Racicot FE, Zowall H, Coupal L, Grover SA. The cost-effectiveness of HMG-CoA reductase inhibitors to prevent coronary heart disease. Estimating the benefits of increasing HDL-C. JAMA. 1995;273:1032-8.
26. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers G, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet. 1998;351:1755-62.
27. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes melito: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet. 2000;355:253--9.
28. Helsinki Heart Study. Primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia; safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med. 1987;317:1237-45.
29. Issa JS, Safi Jr J. Dislipidemias graves: medidas alternativas. Rev Bras Med. 1998;55:29--34.
30. Jacobson TA, Schein JR, Williamson A, Ballantyne CM. Maximizing the cost-effectiveness of lipid-lowering therapy. Arch Intern Med. 1998;158:1977-89.
31. Jin FY, Kamanna VS, Kashyap ML. Niacin accelerates intracellular apo B degradation by inhibiting triacylglycerol synthesis in human hepatoblastoma (HepG2) cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999;19:1051-9.
32. Johnson MD, Newkirk G, White Jr. Clinically significant drug interactions. Postgrad Med. 1999;105:193-222.
33. Kasiske BL. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. Am J Kidney Dis. 1998;32(suppl 3):S142-S56.
34. Klausen IC, Sjol A, Hansen OS, et al. Apolipoprotein (a) isoforms and coronary heart disease in men. A nested case-control study. Atherosclerosis. 1997;132:77-84.
35. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. N Eng J Med. 1995;333:621-5.
36. Lusis AJ. Atherosclerosis. Nature. 2000;407:233-41.

37. Meade TW, Brennan PJ. Determination of who may derive most benefit from aspirin in primary prevention: subgroup results from a randomized controlled trial. Br Med J. 2000;321:13-7.
38. Ministério da Saúde. Informações hospitalares do DataSus. Disponível em: URL: http://www.datasus.gov.br.
39. Mori TA, Beilin LJ, Burke V, et al. Interactions between dietary fat, fish, and fish oils and their effects on platelet function in men at risk of cardiovascular disease. Arterioscler Thomb Vasc Biol. 1997;17:279-86.
40. Opie LH. Interactions with cardiovascular drugs. Curr Probl Cardiol. 1993;18:529.
41. Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K para o Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Cholesterol lowering and the use of healthcare resources: results of the Scandinavian Simvastatin Survival Study. Circulation. 1996;93:1796-802.
42. Pfeffer M, Braunwald E, Moye L, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. N Engl J Med. 1992;327:669-77.
43. Pharoah PDP, Hollingworth W. Cost effectiveness of lowering cholesterol concentration with statins in patients with and without pre-existing coronary heart disease: life table method applied to health authority population. Br Med J. 1996;312:1443-8.
44. Pichet G, Lopes LM, Cotrim FLS, Scartezini M, Lima JCC, Martinez TLR. Lípides e lipoproteínas: interpretação dos resultados laboratoriais e metodologias. In: Martinez TLR (ed.). Condutas clínicas nas dislipidemias. Belo Horizonte: Health; 1997. p. 85-115.
45. Prosser LA, Stinnett AA, Goldman PA, et al. Cost-effectiveness of cholesterol lowering therapies according to selected patient characteristics. Ann Intern Med. 2000;132:769-79.
46. Raal FJ, Pilcher GL, IIingworth R, et al. Expanded-dose simvastatin is effective in homozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 1997;135:249-56.
47. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. Circulation. 2001;103:1813-8.
48. Ros E. Intestinal absorption of triglyceride and cholesterol: dietary and pharmacological inhibition to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2000;151:357-79.
49. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999;340:115.
50. Rouquayrol MZ. Epidemiologia e saúde. 4. ed. São Paulo: Medsi; 1994. p. 157-83.
51. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. N Engl J Med. 1999;341:410-8.
52. Russell LB, Gold MR, Siegel JE, Daniels N, Weinstein MC. The role of cost effectiveness analysis in health and medicine. JAMA. 1996;276:1172-7.
53. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol level. N Engl J Med. 1996;335:1001-9.
54. Santos RD, Maranhão RC. Importância da lipoproteína (a) na aterosclerose. Rev Soc Cardiol do Estado de São Paulo. 2000;10:723-7.

55. Scandinavian Sinvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Sinvastatin Survival Study (4S). Lancet. 1994;344:1383-5.
56. Schwartz GG, Olsson AG, Ezakowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA. 2001;285:1711-8.
57. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med. 1995;333:1301-7.
58. Sirtori CR, Calabresi L, Marchioli R, Rubins HB. Cardiovascular risk changes after lipid lowering medications: are they predictable? Atherosclerosis. 2000;152:1-8.
59. Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2º Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias. Arq Bras Cardiol. 1996;67:1-16.
60. Sociedade Brasileira de Cardiologia. 3º Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias. Arq Bras Cardiol. 2001;77 (suplemento III).
61. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e prevenção. Arq Bras Cardiol. 2013;101 (4supl 1):1-22.
62. Sposito AC, Caramelli B, Mansur AP, Serrano CV, Ramires JAF. Effect of niacin and etofibrate association on subjects with coronary artery disease and serum high--density lipoprotein cholesterol < 35 mg/dl. Am J Cardiol. 1999;83:98-100.
63. Stone NJ. Secondary causes of hyperlipidemia. MedClin North Am. 1994;78:117-41.
64. The Bezafibrate Infarction Prevention Study Group. Lipids and lipoproteins in symptomatic coronary heart disease: Distribution, intercorrelation and significance for risk classification in 6700 men and 1500 women. Circulation. 1992;86:839-48.
65. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA. 1984;251:351-64.
66. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. N Engl J Med. 1998;339:1349-57.
67. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med. 1992;327:685-91.
68. Tikkanen MJ. Fibric acid derivatives. Curr Opin Lipidol. 1992;3:29-33.
69. Tomlinson B, Lan IW. Combination therapy with cerivastatin and gemfibrozil causing rhabdomyolysis: is the interaction predictable? Am J Med. 2001;110:669.
70. Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Statins do more than just lower cholesterol. Lancet. 1996;348:1079-82.
71. Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB. Recommendations of the panel on cost-effectiveness in health and medicine. JAMA. 1996;276:1253-8.
72. Wierzbicki AS, Lumb PJ, Semra Y, Chik G, Christ ER, Crook MA. Atorvastatin compared with simvastatin-based therapies in the management of severe familial hyperlipidaemias. QJM. 1999;92:387-94.
73. Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. Prog Cardiovasc Dis. 1985;27:335-71.
74. Yusuf S, Sleight P, Pogue J. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 2000;342:145-53.
75. Zaman AG, Helft G, Worthley SG, Badimon JJ. The role of plaque rupture and thrombosis in coronary artery disease. Atherosclerosis. 2000;149:251-66.

CAPÍTULO 21

Paciente asmático

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença complexa que se coloca como um grande desafio para os profissionais de saúde no mundo todo. Ela provoca uma alta taxa de absenteísmo de crianças em escolas e de pais em seus respectivos postos de trabalho. A asma é também uma das patologias crônicas que acometem tanto pacientes adultos como pediátricos. A mortalidade relacionada à asma tem aumentado drasticamente nos Estados Unidos nos últimos 15 anos. Esforços têm sido realizados no treinamento de serviços de emergência, disponibilização de atenção primária, cuidados preventivos, elaboração de estudos relacionados aos custos da farmacoterapia e programas educacionais de pacientes. Várias metodologias têm sido empregadas para aumentar a atenção aos pacientes e seu acesso aos sistemas de saúde (privados e públicos). O programa que vamos descrever a seguir utiliza várias metodologias, mas acrescenta a figura do farmacêutico como agente de atenção primária, além de fornecer educação sanitária e traçar o perfil farmacoterapêutico do paciente, os efeitos das drogas, usos, efeitos colaterais e outras informações importantes para o paciente e demais membros da equipe multiprofissional.

Um serviço gerenciado por um farmacêutico clínico com um protocolo aprovado por médicos tem sido uma fonte valiosa para acompanhar de forma eficiente e econômica pacientes que possuem asma crônica. Diversos trabalhos publicados na literatura médica e farmacêutica têm demonstrado repetidamente os benefícios para o paciente deste relacionamento entre médicos e farmacêuticos em organizações de saúde. Esse tipo de atividade

procura melhorar a adesão ao tratamento medicamentoso, reduzir as consultas de emergência, detectar e prevenir problemas relacionados a medicamentos, além de monitorar o tratamento.

DEFINIÇÃO

A asma é uma doença caracterizada pela inflamação crônica das vias aéreas, envolvendo particularmente mastócitos, eosinófilos e linfócitos T. Em indivíduos suscetíveis, essa inflamação causa episódios recorrentes de broncoespasmo, dispneia, opressão torácica e tosse predominantemente noturna ou no início da manhã. Esses sintomas estão invariavelmente associados à limitação generalizada do fluxo aéreo, que pode reverter-se espontaneamente ou sob tratamento. A inflamação está relacionada também com a hiper-responsividade brônquica a vários estímulos alérgicos e não alérgicos. Seu curso clínico é caracterizado por exacerbações e remissões.

EPIDEMIOLOGIA DA ASMA

No Ocidente, a asma é a única doença crônica tratável que aumenta em prevalência e em número de internações. Esse aumento ocorre em todas as classes sociais. A prevalência varia de 3 a 7% da população geral, havendo variação deste índice de região para região e de país para país. Em 1998, nos Estados Unidos, dados do National Center for Health Statistics E-Stats (NCHS Health E-Stats) – Division of Data Services do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) estimavam em 10,6 milhões (39 por 1.000) o número de pacientes com asma. Isso representa 6,8 milhões de adultos (35 por 1.000) e 3,8 milhões de crianças (53 por 1.000), com mais de dois milhões de visitas a serviços de emergência.

O risco de desenvolver asma na infância está relacionado com a presença da doença nos pais. Se um dos pais sofre de asma, o risco de a criança desenvolver asma é de 25%. Se ambos os pais são asmáticos, essa taxa pode alcançar 50%.

Cerca de 50% dos casos iniciam-se antes da idade de 10 anos. Nos jovens há predomínio do sexo masculino, variando entre 3:2 e 2:1. O índice passa a 1:1 entre os 12 e 14 anos, ocorrendo predomínio do sexo feminino na

idade adulta. Por outro lado, 25% dos casos iniciam-se após a idade dos 40 anos, quando predomina o sexo feminino. Em muitos pacientes, principalmente naqueles em que a doença iniciou-se antes dos 16 anos, pode ocorrer regressão espontânea (30-50%), sem crises posteriores de broncoespasmo.

Vários estudos sobre prevalência demonstram preponderância na infância (aproximadamente 8 a 10% da população), com um declínio nos adultos jovens (5 a 6%) e uma segunda elevação no grupo com mais de 60 anos de idade, alcançando a faixa de 7 a 9% da população.

Nos Estados Unidos a prevalência da asma vem aumentando desde o início da década de 1980 para todas as idades, sexos e grupos raciais. Uma análise de dados do CDC de 1980 a 1993 indica que a taxa anual de asma entre 0 e 24 anos aumentou 118% e a taxa de hospitalização, 28%. Estimou-se em 100 e 150 milhões o número provável de asmáticos no mundo no ano 2000, com cerca de 180.000 mortes decorrentes da doença. Em 1998, a prevalência era maior nas crianças do que em adultos, com preponderância em não hispânicos de raça negra. Na população geral, a prevalência era maior no sexo feminino, enquanto na infância ocorria predominância do sexo masculino. Em 1998, ocorreram 14 milhões de consultas médicas ambulatoriais. Os atendimentos em serviços de emergência alcançaram dois milhões – 76 por 10.000, com predomínio da raça negra – 204 por 10.000), com 423.000 internações. A taxa mais alta de hospitalização por asma ocorreu em crianças com menos de 4 anos – 47 por 10.000. A asma continua a ser uma das doenças crônicas mais comuns em todas as idades, sendo a mais frequente doença crônica da infância.

Estima-se que, no Brasil, existam aproximadamente 20 milhões de asmáticos, se for considerada uma prevalência global de 10%. As taxas de hospitalização por asma em maiores de 20 anos diminuíram em 49% entre 2000 e 2010. Já em 2011 foram registradas pelo DATASUS 160.000 hospitalizações em todas as idades, dado que colocou a asma como a quarta causa de internações. A taxa média de mortalidade no país, entre 1998 e 2007, foi de 1,52/100.000 habitantes (variação, 0,85-1,72/100.000 habitantes), com estabilidade na tendência temporal desse período.

Além dos fatores genéticos, a asma sofre múltiplas influências ambientais, que não são idênticas para todas as populações. Nos países industrializados, a prevalência aumenta 50% a cada dez anos. Na Nova Zelândia e Austrália, mais de um adolescente em cada grupo de cinco é acometido por esta doença. A influência do ambiente fica evidente na "urbanização" das crianças africanas

Xhosa do Transkei, na África do Sul. Quando estas migram do campo para a periferia da Cidade do Cabo, a prevalência aumenta de 0,15 para 3,2%.

Vários estudos demonstram uma associação entre alta morbidade/mortalidade e áreas geográficas de baixo perfil socioeconômico. Áreas de pobreza tendem a apresentar grande densidade populacional, com um número maior de habitantes por domicílio e elevada concentração de habitações por prédio, havendo intensa exposição aos alérgenos da barata, de gatos e de fungos (mofo). A admissão hospitalar é maior para as pessoas de condição social inferior. A prevalência da asma nos Estados Unidos é 50% maior nas crianças de raça negra do que em brancos, sendo a mortalidade de duas a dez vezes maior nos negros do que nos brancos.

A prevalência da atopia em pacientes com asma varia de 23 a 80%, dependendo da idade da população e de como a atopia é definida. Considerando a relação entre hiper-responsividade brônquica e IgE sérica, virtualmente todos os pacientes com asma têm um componente atópico. No estudo de Tucson, crianças com testes cutâneos negativos apresentavam prevalência para sibilos/asma de 2%, enquanto em crianças com testes positivos a prevalência atingiu 14%, demonstrando a importante participação da alergia na asma.

Apesar do melhor conhecimento da fisiopatologia da asma e do aumento no número de medicamentos disponíveis, a incidência, a morbidade e a mortalidade têm aumentado no curso das últimas décadas. No Reino Unido, a prescrição anual de medicamentos para asma dobrou desde 1982. Em 1998, nos Estados Unidos, os custos diretos e indiretos da asma foram estimados em US$ 11,3 bilhões, e US$ 3,6 bilhões em internações hospitalares.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), ocorreram 180.000 mortes por asma em 1997. Em 1987 ocorreram 4.360 mortes nos Estados Unidos, valor 31% superior ao declarado em 1980. Informações de 1998 do CDC relatam 5.438 mortes por asma, ou 2 por 100.000, sendo rara a morte entre as crianças – 0,4 por 100.000. No Reino Unido, a média anual de morte é de 2.000. Atualmente a mortalidade nos Estados Unidos para a população entre 5 e 34 anos de idade é de 0,4 por 100.000 habitantes. No Brasil, ocorrem anualmente, em média, 2.050 óbitos por asma, e o coeficiente global de mortalidade, no período de 1980 a 1991, decresceu de 1,93 morte por 100.000 habitantes para 1,16 por 100.000. A partir de 1992, a tendência tem sido de elevação, partindo de 1,36 e chegando a 1,58 por 100.000 em 1995. Em 1996, ela caiu para 1,36 por 100.000.

A taxa de mortalidade e morbidade por asma tem aumentado significativamente em várias partes do mundo, com incidência maior em indivíduos com idade superior a 55 anos. Nos Estados Unidos, a mortalidade em 1977 e 1982 para adultos de 65 a 74 anos foi de 3,0 e 4,9 por 100.000, enquanto em jovens menores de 35 anos ela foi de 0,5 e 0,6. Na Austrália, 45% das mortes por asma em 1986 ocorreram em pacientes com idade maior que 60 anos. Em 1985, na Inglaterra, 58% dos óbitos por asma em homens e 71% em mulheres ocorreram em pacientes com mais de 70 anos.

O impacto socioeconômico da asma é muito importante, sendo esta uma das doenças que mais consomem recursos em países desenvolvidos. Em termos mundiais, os custos com a asma superam os da tuberculose e HIV/AIDS somados.

Estimou-se que o custo da asma nos Estados Unidos em 1990 alcançou 6,2 bilhões de dólares, o que equivalia a 25 dólares por habitante e a cerca de 1% dos custos médicos totais, contra um bilhão de dólares em 1975. Neste mesmo período na Alemanha, Reino Unido, França, Suécia e Austrália, os custos foram estimados em 3,10; 1,79; 1,36; 0,35; e 0,45 bilhões de dólares, ou seja, 39,0; 31,26; 24,00; 40,50; e 27,70 dólares por habitante.

Os custos diretos da asma (35-60%) incluem: programas educacionais e de saúde pública, gastos com pacientes ambulatoriais e hospitalizados, atendimentos em serviços de emergência e unidades mais especializadas (UTI), utilização de ambulâncias, honorários profissionais da equipe médica, enfermagem, fisioterapia e terapia ocupacional, gastos com medicamentos e testes alérgicos, despesas com equipamentos e exames laboratoriais, remuneração de tratamentos de complicações a curto e longo prazos e investimentos em pesquisas.

Os custos indiretos (40-65%) incluem o absenteísmo escolar e profissional, a invalidez e a morte. É mais difícil avaliar os custos relacionados à ansiedade, ao sofrimento, à má qualidade de vida e aos riscos futuros resultantes do absenteísmo escolar.

Outro fator indireto que merece consideração refere-se à não adesão do paciente ao tratamento, o que eleva ainda mais as despesas, determinando maior número de consultas médicas, visitas ao serviço de emergência e hospitalizações. O maior responsável pelos custos é o absenteísmo no trabalho. Estimou-se que 400.000 pessoas apresentaram algum tipo de limitação em sua atividade profissional em 1990 nos Estados Unidos. A média de dias de ausência ao trabalho era de cinco dias por ano. O total de dias não

trabalhados por conta da asma foi estimado em 400.000 pacientes x 5 dias, ou seja, 2 milhões de dias de falta ao trabalho por ano.

Uma peculiaridade em relação aos custos deve ser salientada: o custo dos pacientes portadores de asma grave (principalmente em relação aos tratamentos em emergência e às hospitalizações) contabiliza mais de 50% dos gastos.

Uma boa orientação é capaz de reduzir os custos, pois o custo direto de hospitalização e admissão em serviços de emergência será menor se o tratamento for efetivo. Este grupo de pacientes de maior risco deve ser informado da natureza crônica da doença, ser capaz de identificar os fatores que pioram a sua asma e ser instruído a tomar corretamente os medicamentos prescritos, manuseando corretamente os dispositivos para inalação de anti-inflamatórios e broncodilatadores, compreendendo o porquê da necessária adesão ao tratamento profilático anti-inflamatório, e como e quando utilizar a medicação sintomática de alívio. Ele deve evitar os agentes que desencadeiam suas crises e saber monitorizar sua doença por meio dos sintomas de medidores de PFE, reconhecendo o agravamento do quadro, atuando precocemente por meio de um plano (escrito) de autotratamento previamente elaborado e buscando cuidados médicos na ocasião apropriada.

FISIOPATOLOGIA DA ASMA

Como evidenciado no estudo patológico da asma, a inflamação da mucosa brônquica ocasiona limitação do fluxo aéreo por conta de edema, tampões de muco e contração da musculatura lisa peribrônquica. Este conjunto determina redução do calibre das vias aéreas, que leva ao aumento da resistência das vias aéreas (RVA) e consequente hiperinsuflação pulmonar com alterações na relação ventilação-perfusão.

Os testes de função pulmonar auxiliam no diagnóstico e monitoramento de pacientes asmáticos, mas praticamente todos podem se alterar. Eles podem apresentar-se normais nos assintomáticos fora de crise ou com os mais variados graus de obstrução em função do estágio da doença em que o paciente se encontra. As medidas mais comuns e fáceis de serem obtidas são aquelas determinadas por meio de manobra expiratória forçada: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório no primeiro segundo (VEF_1) e fluxo máximo-médio expiratório forçado da capacidade vital ($FEF_{25-75\%}$).

Uma diferença entre a capacidade vital "lenta" (CV) e a capacidade vital forçada (CVF) é vista frequentemente em pacientes com obstrução brônquica, sendo um sinal de *air trapping*.

A redução do calibre e consequente aumento na resistência das vias aéreas determinam diminuição de todos os fluxos expiratórios máximos, incluindo o pico de fluxo expiratório (PFE), que na asma aguda pode ser menor do que 150 a 100 L/min. Ocorrem ainda diminuições dos volumes expirados em função do tempo, oclusão prematura das vias aéreas, hiperinsuflação pulmonar, aumento do trabalho respiratório com mudanças na performance muscular e alterações na relação ventilação-perfusão com alteração nos gases sanguíneos.

A hiperinsuflação pulmonar é definida como um aumento da capacidade residual funcional (CRF) acima do valor teórico previsto. Sob o ponto de vista clínico, a modificação mais importante nos volumes pulmonares durante a crise de asma é o aumento da CRF, o que determina considerável mudança na mecânica dos músculos respiratórios, comprometendo a capacidade da bomba ventilatória de sustentar a respiração espontânea.

O volume residual (VR) e a CRF aumentam à medida que a obstrução brônquica piora em razão do fenômeno de *air trapping* e da compressão dinâmica das vias aéreas.

A capacidade pulmonar total (CPT) quase não se altera, salvo em vigência de obstrução muito grave, quando 50% dos pacientes apresentam a sua elevação. A oclusão das vias aéreas a volumes maiores do que o normal obviamente reduz a CV. Todavia, a redução na CV não é proporcional à elevação no VR porque a CPT também aumenta, provavelmente em consequência da perda da força de recolhimento elástico pulmonar e/ou aumento na força muscular inspiratória. Existem evidências de que a força de recolhimento elástico dos pulmões está levemente reduzida na asma aguda, especialmente a volumes pulmonares próximos da CPT. Essa mudança na CPT é reversível com a resolução da asma.

O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) encontra-se reduzido, assim como a relação VEF_1/CVF e os fluxos expiratórios ($FEF_{25-75\%}$, $V_{máx50\%CVF}$, $V_{máx25\%CVF}$, PFE).

A reversibilidade da obstrução das vias aéreas pode ser avaliada por meio do teste de broncodilatação, medindo-se o VEF_1 antes e 10 a 15 minutos após a inalação de duas respirações profundas (200-400 μg) de broncodilatador de curta duração. Arbitrariamente considera-se um aumento > 12% e 200

mL no VEF_1 como evidência de significativa reversibilidade. Na asma grave, entretanto, um aumento muito pequeno do VEF_1 é encontrado após o teste com broncodilatador, devendo-se salientar por outro lado que um aumento de 20% quando o VEF_1 é de apenas 0,5 L é frequentemente visto em obstruções brônquicas crônicas não asmáticas. Nos pacientes sem resposta, um curso de 2 a 3 semanas de corticoide oral pode se fazer necessário para demonstrar a reversibilidade.

A curva pressão-volume na asma tem forma semelhante à normal. Ela está desviada para cima por causa da hiperinsuflação e para a esquerda em razão da baixa pressão. A complacência dinâmica pulmonar está reduzida e torna-se frequência-dependente por conta das desigualdades nas constantes de tempo nos pulmões, decorrentes da distribuição paralela heterogênea das vias aéreas estreitadas. A redução da complacência dinâmica aumenta o trabalho elástico da respiração.

A capacidade de difusão pelo monóxido de carbono (DLCO) é normal e pode estar aumentada em decorrência da hiperinsuflação, que determina aumento da área de superfície de membrana alveolar, e ao aumento do volume sanguíneo capilar pulmonar decorrente do aumento da pressão negativa intratorácica, que propicia maior número de hemácias na captação do CO.

Por conta da obstrução brônquica das pequenas vias aéreas periféricas, os alvéolos são mal ventilados, porém continuam a ser perfundidos. Na asma também ocorre disfunção do surfactante. O surfactante pode ter sido substituído por exsudato inflamatório ou muco, que torna as pequenas vias aéreas mais propensas a obstrução e fechamento. Se a estabilidade das pequenas vias aéreas se altera por aumento de secreções ou disfunção do surfactante, ocorre estreitamento das vias aéreas periféricas, sua oclusão, maiores volumes pulmonares e *air trapping*. Como consequência, ocorre aumento da diferença alveolar-arterial de oxigênio ($P[A\text{-}a]O_2$), aumento do espaço morto fisiológico (V_D/V_T) e consequente queda da pressão parcial de oxigênio arterial (PaO_2), determinando hipoxemia.

Essa hipoxemia leva à taquipneia e ao aumento da ventilação-minuto, com eliminação de CO_2, determinando hipocapnia e alcalose respiratória, o achado mais comum na análise da gasometria do sangue arterial do asmático. O estímulo ou mecanismo determinante dessa hiperventilação ainda não está bem caracterizado. Durante a crise de asma, é possível que a ativação de receptores irritantes estimule a ventilação, embora não se possa descartar também a ação de outros reflexos gerados nas vias aéreas, pulmões ou parede torácica.

A hipoxemia correlaciona-se com o grau de obstrução brônquica, e hipoxemias significativas ($PaO_2 < 60$ mmHg) ocorrem quando o VEF_1 é menor que 1,0 L. McFadden e Lyons avaliaram 101 pacientes, encontrando valores de VEF_1 de 59, 39 e 18% dos valores teóricos previstos com PaO_2 médias de 83, 71 e 63 mmHg, respectivamente. Hipercapnia e acidose respiratória, com ou sem acidose metabólica (lática), ocorrem em estágios muito avançados, em que se observa obstrução muito grave com alterações nas trocas gasosas.

Quando existe acidose metabólica com elevado ânion gap, o lactato plasmático encontra-se elevado em razão da maior oxidação da glicose no músculo em função do grande aumento do trabalho respiratório e fadiga muscular, além da redução do *clearance* do lactato e o efeito das catecolaminas. A relação entre $PaCO_2$ e VEF_1 não é linear. Quando o VEF_1 é maior que 750 mL ou 30% do previsto, raramente ocorre hipercapnia.

Nos pacientes com os sintomas de asma, embora com espirometria normal, pode-se lançar mão dos chamados testes de provocação quando houver dúvida quanto ao diagnóstico. Estes testes permitem avaliar a hiper-responsividade brônquica (HRB), que pode ser definida como um aumento anormal na limitação ao fluxo aéreo, após a exposição a um determinado estímulo. Como a resposta das vias aéreas aos diferentes estímulos é heterogênea, estes foram divididos em estímulos diretos e indiretos.

O estímulo direto determina limitação ao fluxo aéreo agindo sobre as chamadas células efetoras, como as células da musculatura lisa, as células do endotélio vascular brônquico e as células produtoras de muco. O estímulo indireto limita o fluxo aéreo por ação em células outras que não as efetoras. Essas células, denominadas intermediárias (p. ex., certas células inflamatórias, como os mastócitos ou as células neuronais), determinam alterações na parede brônquica antes de interagirem com as células efetoras.

De acordo com o mecanismo dominante na limitação ao fluxo aéreo em resposta a um determinado estímulo, podemos utilizar agentes parassimpaticomiméticos, antagonistas de receptores beta-2, mediadores, poluentes atmosféricos e agentes físicos/osmóticos como testes de provocação brônquica para avaliar a HRB, classificando-os em estímulos diretos ou indiretos (Tabela 21.1), embora alguns estímulos possam apresentar as duas características.

Tabela 21.1 Estímulos para medir a hiper-responsividade brônquica

Estímulo indireto	Estímulo direto
• Aerossóis hipertônicos/hipotônicos	• Acetilcolina
• Adenosina	• Carbacol
• Bradicinina	• Histamina
• Exercício	• Leucotrienos C4, D4, E4
• Hiperventilação isocápnica	• Metacolina
• Metabissulfito/SO_2	• Prostaglandina D2
• Propranolol	
• Taquicinina (NkA, SP)	

Os testes mais utilizados são os que usam metacolina e histamina. Eles são padronizados, sensíveis, com boa acurácia e baixa incidência de resultados falsos-negativos ou falsos-positivos. Uma resposta com broncoconstrição (HRB) à inalação de histamina ou metacolina (beta-metil homólogo da acetilcolina) sugere que os sintomas estão associados à asma. Os testes de inalação dependem de dose-resposta, sendo a provocação efetuada pela inalação seriada de concentrações ascendentes da droga.

As doses são cuidadosamente estipuladas e a resposta avaliada por meio da queda do VEF_1, 5 minutos após a inalação. O teste é considerado positivo quando ocorre uma queda no VEF_1 de 20% (DP_{20}) ou mais, comparado ao valor controle basal, após inalação de solução de cloreto de sódio. O teste da metacolina avalia a responsividade da musculatura lisa das vias aéreas, todavia os mecanismos pelos quais a responsividade à metacolina aumenta ou diminui são ainda pouco conhecidos. Uma $DP_{20} < 8$ mg/mL indica hiper-responsividade brônquica.

A DP_{20} é muito baixa em pacientes com asma quando comparada a atópicos sem asma e indivíduos normais. Nestes, altas doses ou concentrações do agente broncoconstritor podem causar redução do calibre brônquico, porém a magnitude da resposta é limitada, isto é, existe um ponto no qual não irá ocorrer constrição adicional, apesar do aumento da dose do agente utilizado. Em outras palavras, ocorre um platô na curva dose-resposta antes que ocorra uma broncoconstrição exagerada (p. ex., 40% do VEF_1). Em indivíduos atópicos sem asma e naqueles com asma leve, o limiar de dose ou concentração pode ser baixo, revelando hipersensibilidade, porém a resposta máxima pode ser limitada por um platô similar ao dos indivíduos normais. Na asma moderada ou grave, a dose limiar tende a ser baixa, porém

o broncoespasmo continua a aumentar com a elevação das doses, com pequeno efeito platô.

A inalação de ar frio com alta ventilação-minuto, mantendo-se a $PaCO_2$ constante (hiperpneia isocápnica), é outro teste de provocação capaz de induzir broncoconstrição transitória em pacientes cujo diagnóstico de asma é incerto.

O dióxido de enxofre inalado (SO_2) tem sido utilizado como teste útil para discriminar os pacientes com asma daqueles com limitação crônica do fluxo aéreo e dos normais. Todos os asmáticos parecem responder a esse estímulo, embora a resposta não seja cumulativa, como os testes com histamina e metacolina. Mais recentemente, a inalação da adenosina 3' 5' monofosfato (AMP) tem sido utilizada como teste de provocação, sendo altamente sensível e específico para a asma, distinguindo asmáticos de portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

Para o diagnóstico e monitoramento da asma em termos práticos, utilizam-se pequenos aparelhos que medem o pico de fluxo expiratório (PFE).

A variabilidade diurna do PFE tem sido um método clínico aceitável no controle da asma e avaliação da asma ocupacional. A variabilidade diurna normal no PFE em indivíduos não asmáticos é de 10% ou menos, aumentando consideravelmente em pacientes com hiper-responsividade brônquica e asma grave. O PFE correlaciona-se bem com o VEF_1, porém não de forma uniforme. O VEF_1 reflete alterações em vias aéreas grandes e médias, enquanto o PFE registra somente mudanças em grandes brônquios. O PFE não substitui o VEF_1 no diagnóstico inicial da asma, porém constitui-se em útil alternativa à espirometria na monitorização da limitação ao fluxo aéreo e progressão da obstrução.

Quadro 21.1 Diagnóstico da asma por meio da medida do PFE

PFE aumenta > 15% 15-20 minutos após a inalação de broncodilatador beta-agonista de curta duração de ação. Ex.: salbutamol, terbutalina, fenoterol.
PFE varia > 20% entre a medida matinal ao acordar e a medida efetuada após 12 horas em pacientes que fazem uso de broncodilatador ou > 10% naqueles que não utilizam broncodilatador.
PFE diminui > 15% após 6 minutos de corrida ou exercício.

Vários estudos clínicos demonstram que alguns pacientes com asma não são capazes de perceber o agravamento de sua obstrução brônquica, ao contrário daqueles que percebem pequenas mudanças. Cerca de 15% dos

pacientes asmáticos não notam quando o seu VEF_1 é menor que 50% do teórico previsto, e não existe nenhum procedimento clínico que ajude o médico a distinguir esse grupo de pacientes. Esses pacientes devem ser acompanhados por meio da monitorização regular do PFE. Beneficiam-se também com esse procedimento os pacientes que apresentam excessivas variações diurnas no PFE, quando a incidência de morte súbita é elevada, detectando-se os pacientes com alto risco de ataques de asma quase fatal ou fatal. O PFE também é utilizado para orientar os pacientes quanto a utilização e doses de medicamentos, favorece o controle da doença e reduz a sua morbidade.

O PFE é medido em aparelhos portáteis e baratos, sendo ideal para o acompanhamento domiciliar e ocupacional. O paciente deve ser bem instruído quanto à forma da realização das medidas. Ele é um exame que demanda cooperação, dependendo muito do esforço muscular desenvolvido na expiração forçada. Devem ser efetuadas três medidas da expiração forçada (intervalos de 1 a 2 minutos), que devem ser iniciadas sempre imediatamente após a inspiração pulmonar máxima, considerando-se o maior resultado obtido na série.

A utilização do PFE apresenta certas limitações:

1. é esforço-dependente;
2. não revela a obstrução de pequenas vias aéreas;
3. é difícil detectar um defeito do aparelho;
4. não substitui a espirometria para o diagnóstico inicial da asma;
5. não apresenta nenhuma contribuição na asma leve;
6. uma medida mal realizada pode propiciar erros na medicação;
7. uma má avaliação pelo paciente pode retardar a procura de cuidados médicos;
8. pode contribuir para a não adesão ao tratamento;
9. a possibilidade de contaminação do aparelho por fungos.

Para o cálculo da variabilidade diurna, o paciente deve medir o PFE imediatamente ao acordar, antes da utilização de qualquer broncodilatador, e à noite, após broncodilatador. Uma variabilidade maior que 20% em adultos e 30% em crianças é indicativa de asma.

$$\text{Variabilidade diária} = \frac{PFE_{noite} - PFE_{matinal} \times 100}{0{,}5 \times (PFE_{noite} + PFE_{matinal})}$$

O PFE é importante em pacientes incapazes de perceber o agravamento da obstrução, ao contrário daqueles que percebem pequenas mudanças. O PFE é capaz de detectar uma crise em sua fase inicial, algumas horas antes do aparecimento dos sintomas, pois, quando detecta-se sibilância à ausculta, o PFE já caiu em 20 a 25%. No entanto, um PFE < 50% do teórico (ou do melhor resultado do próprio paciente) representa obstrução grave. Todavia, para um paciente em que o melhor PFE é de 200 L/min, uma queda para 120 L/min (60% de seu melhor resultado) pode significar obstrução muito grave, com potencial risco à vida. Devem ser efetuadas quatro medidas diárias, distribuídas desde o despertar até a hora de deitar. Se ele acordar de madrugada ou apresentar sintomas durante o dia, novas medidas são efetuadas.

Vários gases, como o NO (óxido nítrico), o CO e hidrocarbonetos têm sido medidos no ar exalado de adultos e crianças. Mais recentemente, marcadores não voláteis e mediadores (peróxido de hidrogênio, leucotrienos, prostaglandinas, citocinas, produtos de peroxidação de lipídios) têm sido detectados no ar exalado e condensado. Esses marcadores exalados têm sido utilizados para monitorar a inflamação das vias aéreas e o estresse oxidativo na asma e na DPOC, assim como no acompanhamento da resposta terapêutica durante o tratamento com corticoides, modificadores de leucotrienos etc.

O NO é um radical livre gasoso, com uma meia-vida extremamente curta, de alguns segundos. Na asma, o NO é o teste de respiração exalada mais utilizado na prática clínica. Trata-se de um teste útil, prático, confortável, sensível, reprodutível, não invasivo e que apresenta forte correlação com a inflamação das vias aéreas.

A medida é efetuada por meio de aparelhos que utilizam analisador de gás NO por quimiluminescência, de alta sensibilidade e especificidade, capaz de detectar moléculas de NO em concentrações muito baixas. O teste é efetuado em respiração única: a) na posição sentada o paciente esvazia os pulmões; b) através da peça bucal o paciente inala ar isento de NO, eliminando a possibilidade de qualquer contaminação por meio do ar ambiente, até o nível da CPT; c) passa então a exalar lentamente através da peça bucal, mantendo fluxo constante (50 mL/s), quando ao final efetua-se a leitura.

Os corticoides não têm efeito no NO exalado em indivíduos normais, porém reduzem a FE_{NO} em asmáticos, principalmente naqueles com doença grave. Na asma atópica, níveis elevados exalados (bucal e nasal) de NO correlacionam-se de forma significativa com os testes cutâneos, a IgE total

e a eosinofilia sanguínea. A FE_{NO} é extremamente sensível ao tratamento com corticoides, e a redução no NO pode ser detectada após 6 horas de uma única dose de corticoide nebulizado ou dentro de 2-3 dias após o tratamento com corticoide inalado. Níveis persistentemente elevados da FE_{NO} em pacientes asmáticos tratados com corticoides refletem a pouca adesão do paciente ao tratamento ou um tratamento ineficaz.

CUIDADOS AMBIENTAIS

Combater o ácaro da poeira doméstica não é tarefa fácil, principalmente em ambientes úmidos, onde a concentração alcança 1.000 ácaros por grama de poeira. Um colchão pode apresentar de 10.000 a 10 milhões de ácaros e aproximadamente 10% do peso de um travesseiro com 2 anos de uso pode ser decorrente da presença de ácaros mortos. O colchão deve ser envolvido em tecido, impermeável ou plástico, lavado semanalmente com água quente para remoção de ácaros e alérgenos. Quanto aos travesseiros, evite os que contenham penas ou espuma, dando preferência aos de fibra sintética. Lençóis devem ser trocados semanalmente e lavados em água a 60°C. Evite os cobertores de pelos, dando preferência aos de fibra sintética, laváveis. Estofados, cortinas e tapetes não são permitidos, pois tapetes são um importante micro-hábitat para a colonização do ácaro e constituem fonte de alérgenos para que colchões sejam reinfestados. Os tapetes que puderem ser removidos devem ser levados a um ambiente externo, batidos e colocados sob os raios solares por pelo menos 3 horas, o que é letal para os ácaros.

Limpar diariamente, ou mesmo mais de uma vez, o quarto de dormir utilizando aspiradores de pó. Os aparelhos mais recentes contêm o filtro integral de micropartículas HEPA (*high efficiency particulate air-filter*) e combinam alta e constante capacidade de filtração do ar (removem 99% dos aeroalérgenos) com baixa turbulência. Retêm considerável quantidade de partículas de poeira e outros alérgenos que se encontrem também em suspensão. Os aspiradores mais antigos, com filtração e exaustão inadequada, ao contrário do desejado, aumentam significativamente a concentração no ar do *Der p I*. O ambiente deverá ser mantido com as portas fechadas. Durante o verão, a refrigeração do ar por meio de aparelhos de ar-condicionado deve ser incentivada, obrigando que janelas e portas permaneçam fecha-

das, o que previne a entrada de alérgenos externos, e mantendo a umidade relativa do ar a 50%. A utilização regular de ar-condicionado central controla a umidade, reduzindo o crescimento de ácaros.

Existem atualmente no mercado substâncias acaricidas, entre elas o dessecante poliborato sódico, que mata os ovos, larvas e adultos do *Dermatophagoides pteronyssinus* por desidratação osmótica. No caso de impossibilidade na remoção de carpetes, pode-se aplicar solução de ácido tânico a 3% ou tratá-los com spray acaricida de benzoato de benzila, a cada 3 meses, antecipando-se ao novo ciclo vital do ácaro. A associação das duas substâncias provoca um efeito aditivo, todavia a mistura correta ainda não foi determinada.

Animais não devem ser permitidos no interior das casas e, quando isso não for possível, torna-se necessário dar banho pelo menos duas vezes por semana, pois a redução na concentração de alérgenos só é observada por alguns dias. Grandes quantidades de alérgenos podem ser removidas de gatos pela simples imersão do animal em água, reduzindo-se a concentração alergênica também no ar ambiente. A redução pode ser obtida em cães com o banho, utilizando-se porém shampoo. O banho semanal tende a reduzir a quantidade de escamas e saliva seca que se desprendem dos pelos dos animais e se espalham pelo ambiente. Mesmo quando se retira definitivamente o animal do ambiente, a redução do reservatório de alérgenos pode demorar meses.

O *Fel d 1* é produzido sob controle hormonal e a castração do gato (macho) reduz de três a cinco vezes sua produção. Em recente publicação, Jalil-Colome sugere que a produção de *Fel d 1* é maior nos machos que nas fêmeas.

Nas populações de baixo nível socioeconômico e com precárias condições de habitação, a infestação por baratas constitui um fator de risco importante para sensibilização de asmáticos.

O combate às baratas inclui medidas físicas e químicas. Providências devem ser tomadas para evitar o acesso aos alimentos, aos dejetos, ao lixo e à água. A barata é um ser onívoro, ingerindo praticamente de tudo. O ambiente deve ser ventilado, evitando-se umidade e condensação. As torneiras devem ser mantidas em perfeito estado, sem vazamentos, e os ralos vedados.

O combate químico inclui várias substâncias. A mais indicada para pacientes alérgicos constitui-se na hidrametilnone comercializada em dispositivos de plástico com "iscas" que exterminam as baratas. As baratas entram, ingerem as iscas que contêm a substância e saem para morrer algum

tempo depois. Esses dispositivos são efetivos, reduzindo o número de baratas por 2 a 3 meses.

Outro fator ambiental a ser considerado é a umidade no interior das casas, que favorece o crescimento de bolor ou fungos. A umidade geralmente está relacionada a uma ventilação insuficiente para a adequada remoção de vapor d'água ou ao isolamento térmico insuficiente, aos vazamentos, a goteiras e à inundação, os quais devem ser sanados.

Deve ser reduzida a exposição interna a irritantes não alérgicos, como a fumaça de cigarro, odores, sprays fortes e poluentes químicos do ar, particularmente o ozônio, óxidos de nitrogênio e o dióxido de enxofre.

ATENDIMENTO AO PACIENTE ASMÁTICO

Definição de políticas

O serviço de atendimento ao paciente asmático atua como um agente do médico dentro de guias e protocolos escritos, podendo:

- Ajustar a terapia medicamentosa.
- Realizar a dispensação de medicamentos antiasmáticos.
- Agendar as consultas de retorno do paciente ao serviço.

Metas

- Diminuir a morbidade de pacientes com asma.
- Melhorar de maneira geral o gerenciamento de pacientes com asma.
- Diminuir a frequência de consultas de emergência e a admissão hospitalar.

Objetivos

- Fornecer ao paciente ferramentas que melhorem seu senso de controle da doença.
- Melhorar a qualidade de vida do paciente pela diminuição da incidência da exacerbação das crises e do seu impacto no estilo de vida do paciente.

- Assegurar que todos os pacientes acompanhados utilizem corretamente os medicamentos prescritos para prevenir as crises e controlar os sintomas crônicos pela redução da inflamação, bem como a terapia para aliviar os sintomas agudos.
- Aumentar o envolvimento dos pacientes, familiares, médicos e farmacêuticos na terapia da asma por meio de: 1) uso de medidas objetivas de função pulmonar para verificar a gravidade da asma e monitorar o curso da terapia, 2) uso do controle ambiental para evitar/eliminar fatores que desencadeiem crises de asma e 3) educar o paciente no gerenciamento domiciliar das crises agudas.
- Reduzir o número de episódios de asma e efeitos adversos relacionados a medicamentos antiasmáticos em todos os pacientes monitorados.
- Planejar uma individualização da terapêutica de cada paciente pela otimização das necessidades medicamentosas para manter controladas as crises com um risco mínimo de aparecerem efeitos adversos.
- Auxiliar o médico no acompanhamento de pacientes crônicos.
- Providenciar educação, treinamento e consultas sobre o tratamento farmacológico da asma aos pacientes e demais profissionais de saúde.
- Demonstrar um alto nível na qualidade do atendimento aos pacientes e uma economia de recursos financeiros da instituição com a execução deste programa.

Benefícios

- Os benefícios para o paciente de uma educação intensiva, treinamento e monitoração da doença por um farmacêutico são a melhoria na qualidade de vida, diminuição no número de crises, além da otimização do tratamento e menor número de efeitos adversos aos medicamentos.
- Os benefícios para a instituição com a melhora na qualidade de vida do paciente são a satisfação dos pacientes e a economia financeira.
- Os benefícios para os médicos e demais membros da equipe multiprofissional são a continuidade da atenção global ao paciente e o treinamento técnico, que melhoram os resultados de suas atividades.

Seleção de pacientes

Pacientes com pouco controle da asma, alto risco, grandes utilizadores de serviços médicos e com um ou mais dos seguintes fatores devem ser acompanhados:

- Necessitaram de intubação pulmonar na crise de asma.
- Uma ou mais hospitalizações no período de 1 ano.
- Duas ou mais visitas a pronto atendimentos no período de 1 ano.
- Hospitalização ou visita a pronto atendimento no último mês.
- Suspeita de falta de adesão ao tratamento ou uso excessivo de medicamentos para a asma.
- Níveis supraterapêuticos ou irregulares de teofilina.
- Idade de 14 anos ou mais.

Processo de orientação

- Pacientes devem ser orientados e acompanhados por médicos, farmacêuticos, enfermeiros e fisioterapeutas.
- O farmacêutico deve procurar prospectivamente pacientes para serem acompanhados por meio das fichas clínicas e solicitando aos médicos que identifiquem os pacientes que necessitem de acompanhamento.
- Após a seleção, os pacientes são chamados para uma reunião em grupo entre os novos participantes do programa, sendo as consultas posteriores realizadas individualmente.

Procedimentos para o atendimento de pacientes asmáticos

Consulta de orientação:

1. Nas aulas de orientação em grupo deverão ser abordados:
   - Fisiopatologia da asma.
   - Sinais e sintomas de alarme da asma.
   - Detecção precoce dos sintomas.
   - Gatilhos desencadeadores de crises.
   - Controle ambiental.
   - Tratamento precoce.
   - Gerenciamento de episódios agudos.

- Informações gerais sobre os medicamentos para a asma.

2. Após uma entrevista inicial serão selecionados os pacientes que passarão por consulta individual com o farmacêutico.
   a. A consulta terá duração de 30 minutos.
   b. O farmacêutico deverá, na consulta, monitorar o paciente e revisar o plano de tratamento, orientar sobre os medicamentos antiasmáticos e verificar as técnicas de gerenciamento das crises do paciente.
   c. Os intervalos entre as visitas variam de 1 semana até 3 a 6 meses, dependendo do grau de controle das crises de asma e do entendimento do paciente em relação à patologia e sua medicação.
   d. Durante a consulta farmacêutica, as seguintes informações deverão ser levantadas:
      - Informações demográficas: idade, endereço, telefone, ocupação e outros dados julgados relevantes.
      - História médica: lista de problemas correntes.
      - História da asma: padrões de sintomas, precipitação e/ou fatores que agravam, desenvolvimento da doença, impacto da doença na vida do paciente.
      - História social: fumante, inalação passiva de cigarro.
      - História de vacinação: data da vacinação pneumocócica, data da última vacinação contra gripe.
3. O farmacêutico analisará as possíveis interações droga-droga e/ou droga-doença e orientará o paciente sobre elas.
4. O farmacêutico conferirá a posologia e as dosagens das seguintes classes de medicamentos:
   - Corticosteroides.
   - Cromolin sódico.
   - Beta-2 agonistas.
   - Agentes anticolinérgicos.
   - Teofilina.
5. O farmacêutico verificará a adesão ao tratamento por meio do questionamento formal do paciente e da quantidade de medicamento administrada desde a última consulta farmacêutica.
6. O farmacêutico orientará o paciente sobre os efeitos colaterais das medicações antiasmáticas.
7. O farmacêutico medirá e anotará os resultados das taxas de pico de fluxo respiratório (PEFR) usando um medidor de pico de fluxo.

8. O farmacêutico educará seu paciente sobre os seguintes temas:
   - Fisiopatologia da asma.
   - Sinais precoces de alarme da asma.
   - Gatilhos da asma.
   - Medicamentos usados na asma (mecanismo de ação, tempo de início do efeito, efeitos colaterais).
9. O farmacêutico instruirá o paciente sobre o uso de medicamentos em aerossol com e sem espaçadores, além de demonstrá-lo.
10. O farmacêutico adequará os medicamentos ao estilo de vida do paciente e providenciará um esquema posológico por escrito para o paciente.
11. O farmacêutico orientará o paciente sobre o autogerenciamento da asma:
    - Instruir sobre o uso do medidor de pico de fluxo.
    - Ensinar o paciente a anotar os dados da taxa de pico de fluxo expiratório (PEFR).
    - Estabelecer a *baseline* do PEFR do paciente.
    - Educar o paciente sobre o gerenciamento domiciliar das crises agudas.
    - Ensinar o paciente a correlacionar diariamente o tempo, fatores desencadeantes, PEFR, com a asma.
12. O farmacêutico aconselhará o paciente a participar de reuniões com grupos específicos conforme suas peculiaridades (programa de antitabagismo, gerenciamento de estresse e outros).

TRATAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DA ASMA

Broncodilatadores

1. Agonistas beta-2 adrenérgicos

Podem possuir ação rápida (salbutamol – Aerolin®, terbutalina – Brycanil®), com início de ação em 30 minutos e duração de 4 a 6 horas, ou ação prolongada (salmeterol) com duração de 12 horas. Existem também o Fenoterol (Berotec®), bastante utilizado no Brasil, e o remeterol.

2. Xantinas

São consideradas drogas de segunda linha, porém bastante úteis no tratamento da asma. Entre as drogas desse grupo, temos teofilina, teobromina, cafeína, aminofilina.

Agem inibindo a fosfodiesterase, ocasionando um aumento do AMPc intracelular, que produz relaxamento da musculatura lisa bronquiolar. São drogas que trabalham com janelas terapêuticas estreitas (doses baixas não surtem efeitos, doses altas pioram o quadro do paciente). Entre os efeitos colaterais encontramos tremores, taquicardia e irritação gastrintestinal.

3. Antagonistas de receptores muscarínicos

O ipratrópio promove relaxamento da musculatura brônquica e é usado sempre em conjunto com beta-2 agonistas.

Terapia anti-inflamatória

1. Glicocorticoides

Inibem a fosfolipase A2, impedindo a formação de quimiotaxinas leucocitárias LTB4 e PAF, dos espasmogênios LTC4 e LTD4 e dos vasodilatadores PGE2/PGI2. Inibem também a produção de IL-3, que regula a produção de mastócitos. Nas crises agudas usa-se beclometasona ou budesonida inalatória, e na asma crônica usa-se prednisolona oral.

No estado de mal asmático usa-se hidrocortisona IV.

2. Cromolin

Atua estabilizando mastócitos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Artlich A, Bush T, Lewandowski K, Jonas S, Gortner L, Falke KJ. Childhood asthma: exaled nitric oxide in relation to clinical symptoms. Eur Respir J. 1999;13:1396.
2. Bardana EJ Jr. Is asthma really different in the elderly patient? J Asthma. 1993;30:77.
3. Brasileiro FG. Bogliolo – patologia geral. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.
4. British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma. Thorax. 2008;63(Suppl 4):iv1-121.
5. Bronchial Asthma. National Center for Environmental Health for Disease Control and Prevention. Disponível em: http://www.cdc.gov/nceh/asthma/speakit/cover.htm.
6. Brunton SA, Saphir RL. Dust mites and asthma. Hospital Practice. 1999;34:67.
7. Campos HS. Mortalidade por asma no Brasil (1980-1996). Pulmão RJ. 2000;9:14.
8. Carr W, Zeitel L, Weiss K. Variations in asthma hospitalizations and deaths in New York City. Am J Public Health. 1992;82:59.

9. Cruz AA, Lopes AC. Asma – um grande desafio. 1. ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2004.
10. Dodge RR, Burrows B. The prevalence and incidence of asthma and asthma-like symptoms in a general population sample. Am Rev Respir Dis. 1980;122:567.
11. Duran-Tauleria E, Rona RJ. Geographical and socioeconomic variation in the prevalence of asthma symptoms in English and Scottish children. Thorax. 1999;54:476.
12. Hohlfeld JM, Ahlf K, Enhorning G, et al. Dysfunction of pulmonary surfactant in asthmatics after segmental allergen challenge. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159:1803.
13. Horsley JR, Sterling IJN, Waters WE, et al. Respiratory symptoms among the New Forest elderly: the results of a postal respiratory symptoms questionnaire. Age Ageing. 1991;20:325.
14. McFadden ER Jr, Gilbert IA. Asthma. N Engl J Med. 1992;327:1928.
15. National Asthma Education and Preventive Program (NAEPP). Data fact sheet on asthma statistics. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 1999. pub 55-798.
16. National Asthma Education and Preventive Program (NAEPP). Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 1997. pub 97-4051.
17. Neddenriep D, Schuymacher MJ, Lemen RJ. Asthma in childhood. Curr Probl Pediatr. 1989;19:325.
18. O'Connor GT, Weiss ST, Speizer FE. The epidemiology of asthma. Bronchial asthma: principles of diagnosis and treatment. Orlando: Grune & Stratton, Inc.; 1986.
19. Robbins SL. Fundamentos de patologia estrutural e functional – Robbins. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.
20. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes de manejo da asma. J Bras Pneumol. 2012;38(Supl. 1):S1-S46.
21. U.S. Department of Health and Human Services – Centers for Disease Control and Prevention – National Center for Health Statistics E-Stats – Division of Data Services – Fact Sheet – Released 10/5/2001. Disponível em: http://www.cdc.gov/nchs/products/pubs/pubd/hestats/asthma/asthma.htm.
22. Weiss KB, Gergen PJ, Hodgon TA. An economic evaluation of asthma in the United States. N Engl J Med. 1992;326:861.
23. Weiss EB, Stein M. Bronchial asthma. 3. ed. Boston: Little Brown and Company; 1993.
24. Weitzman M, Gortmcker SL, Sobol AM, et al. Recent trends in the prevalence and severity of childhood asthma. JAMA. 1992;268:2673.
25. Wheatley LM, Platts-Mills TAE. Perennial allergens and the asthma epidemic. Science & Medicine. 1996;3:6.
26. WHO/NHLBI Workshop Report. Global Strategy for asthma management and prevention. Genebra: WHO; 1995.

CAPÍTULO 22

Paciente oncológico

INTRODUÇÃO

Atualmente, os casos de câncer já rivalizam com as doenças cardíacas como a patologia que mais produz óbitos e diminui a qualidade de vida da população.

A preparação, administração e eliminação dos dejetos de agentes quimioterápicos requerem prática altamente profissional e conhecimentos técnicos de farmacêuticos.

Os profissionais de saúde que trabalham com quimioterapia devem possuir os seguintes conhecimentos e habilidades:

1. Conhecimentos sobre mecanismo de ação, modo de administração, processos de metabolismo e excreção, indicações de uso e potenciais reações adversas.
2. Excepcional técnica de venopuntura e manutenção de acesso venoso.
3. Competência no manuseio seguro dos dejetos de quimioterápicos.
4. Educação de pacientes e familiares.

FARMACOLOGIA DOS AGENTES QUIMIOTERÁPICOS

A cinética da população celular de células cancerosas e o ciclo destas células são determinantes importantes na ação e no uso clínico de agentes oncológicos. Algumas drogas agem especificamente no ciclo de divisão

destas células (drogas ciclo celular-específicas), enquanto outras agem no tumor em várias fases do ciclo celular (ciclo celular não específicas).

As drogas citotóxicas agem com cinética de primeira ordem, pois determinada dose de uma droga elimina uma proporção constante de células doentes. A hipótese de eliminação por log (*log kill hypothesis*) propõe que a magnitude de eliminação de células tumorais por agentes oncológicos é uma função logarítmica.

A resistência a drogas oncológicas é um dos maiores problemas na quimioterapia do câncer. Em muitos casos, os mecanismos de resistência envolvem mudanças na expressão de genes em células neoplásicas, o que resulta na resistência tanto individual à droga como a múltiplas drogas. Esses mecanismos de resistência incluem:

a. Aumento na reparação do DNA (cisplatina).
b. Mudanças em enzimas-alvo (metotrexato, vinca).
c. Diminuição de ativação de pró-drogas (mercaptopurina, citarabina, fluorouracil).

Agentes alquilantes

Os agentes alquilantes incluem as mostardas nitrogenadas (clorambucil, ciclofosfamida, mecloretamina), nitrosoureias (carmustina, lomustina) e alquilsulfonatos (busulfan). Outras drogas que agem em parte como alquilantes incluem cisplatina, dacarbazina e procarbazina.

Os agentes alquilantes são drogas não ciclo-específicas que formam uma molécula reativa que alquila os grupos nucleofílicos das bases do DNA, particularmente a posição N-7 da guanina, ocasionando quebra do DNA.

Agentes antimetabólitos

Os agentes antimetabólitos assemelham-se estruturalmente a compostos endógenos e são antagonistas de ácido fólico (metotrexato), purinas (mercaptopurina, tioguanina) ou pirimidinas (fluorouracil, citarabina). São agentes ciclo-específicos na fase S do ciclo celular. Em adição ao efeito antineoplásico, também são imunossupressores.

Alcaloides

Os alcaloides são drogas ciclo-específicas. Os agentes mais importantes são os alcaloides da vinca (vimblastina e vincristina), as podofilotoxinas (etoposido e teniposido) e os taxanos (paclitaxel e docetaxel).

Antibióticos

Esta categoria de agentes antineoplásicos apresenta uma variada gama de estruturas químicas diferentes e inclui doxorubicina, daunorubicina, bleomicina, dactinomicina, mitomicina e mitramicina.

Agentes hormonais e miscelâneas

a. Hormônios e antagonistas de hormônios
    1. Glicocorticoides: a prednisona é muito utilizada em leucemias crônicas, linfoma de Hodgkin e outros linfomas.
    2. Hormônios sexuais: estrogênios, progestagênicos e androgênios.
    3. Antagonistas de hormônios sexuais: tamoxifeno (inibidor da ligação estrogênio-receptor da célula cancerosa) e flutamida (antagonista androgênico, utilizado em câncer de próstata).
    4. Análogos de hormônio liberador de gonadotropina: leuprolide, goserelina e nafarelina são utilizados em câncer de próstata.
    5. Inibidores de aromatase: anastrasol e aminoglutetimida.
b. Agentes miscelâneos
    1. Asparaginase.
    2. Mitoxantrona.
    3. Interferon.

PROTOCOLO DE ACOMPANHAMENTO PRÉ-QUIMIOTERAPIA

Antes da administração de agentes quimioterápicos, deve ser obtido um perfil basal do paciente, incluindo acompanhamento físico, psicológico, social e *status* cognitivo.

I. Físico
   a. História médica passada
      1. Diagnóstico de câncer e histórico
      2. História prévia médica e cirúrgica
      3. Problemas médicos e cirúrgicos correntes
      4. Alergias
   b. Dados laboratoriais
      1. Hemograma completo, incluindo contagem de granulócitos e neutrófilos
      2. Contagem de plaquetas
      3. Outras funções hematopoiéticas, se necessárias
      4. Função hepática
      5. Função renal
   a. Revisão de sistemas
      1. Função cardiovascular
      2. Status dental e da cavidade oral
      3. Status dermatológico
      4. Função gastrintestinal
      5. Função neurológica
      6. Função respiratória
      7. Função sexual
      8. Função urológica

II. Acompanhamento social e psicológico
   a. Estágio de desenvolvimento da vida
   b. Experiência prévia com quimioterapia
   c. Medos
   d. Ansiedade
   e. Depressão
   f. Recursos interpessoais: suporte social

III. Necessidades educacionais do paciente e da família
   a. Protocolo de tratamento medicamentoso
   b. Efeitos colaterais potenciais/reações adversas
   c. Cuidados pós-tratamento

QUIMIOTERAPIA

Muito frequentemente as dosagens de quimioterapia são calculadas em relação à área de superfície corporal, expressas em miligramas por metro quadrado e baseadas no peso e na altura do paciente. O peso e a altura atual devem ser medidos a cada sessão de quimioterapia.

A presença de edema e ascite deve ser considerada no cálculo. A área de superfície corporal é frequentemente calculada por meio de nomogramas.

A quimioterapia é administrada sistemicamente ou por métodos regionais de liberação. A quimioterapia sistêmica é realizada por administração oral, intravenosa, subcutânea, intramuscular ou intraóssea.

A quimioterapia regional é realizada pela liberação da droga diretamente nos vasos sanguíneos que alimentam o tumor ou na cavidade em que o tumor está localizado.

Independentemente da via de administração, é imperativo que o profissional de saúde tome todas as precauções quanto ao seguimento dos protocolos estabelecidos nos guias específicos (*guidelines*) e quanto à eliminação dos dejetos.

Reações alérgicas

Reações alérgicas, anafiláticas e de hipersensibilidade podem ser resultado de uma superestimulação do sistema imune durante e após a administração de agentes quimioterápicos.

PROCEDIMENTOS RECOMENDADOS PARA PREVENIR E TRATAR REAÇÕES ANAFILÁTICAS E DE HIPERSENSIBILIDADE

1. Revisar o histórico anterior de alergias do paciente e medir pressão arterial basal, pulso e frequência respiratória antes de administrar os medicamentos.
2. Considerar a viabilidade de administrar pré-medicação profilática, como corticoides, anti-histamínicos e antipiréticos, em pacientes com suspeita de reações alérgicas.
3. Informar ao paciente o risco de hipersensibilidade e a necessidade de comunicar imediatamente qualquer um dos sintomas listados a seguir:

   a. Urticária.
   b. Coceira local ou generalizada.
   c. Agitação ou sonolência.
   d. Edema facial ou periorbital.
   e. Tontura.
   f. Dores abdominais.
4. Garantir que estejam disponíveis os equipamentos de segurança (oxigênio, material para intubação etc.) e uma via endovenosa aberta. Medicamentos de emergência devem estar prontamente disponíveis (epinefrina, difenidramina, corticoides, aminofilina, dopamina).
5. Antes de administrar a dose inicial de um agente quimioterápico com alto índice de hipersensibilidade, pode ser recomendado teste intradérmico.

Protocolo para hipersensibilidade localizada

1. Observe e avalie os sintomas: urticária e eritema localizado.
2. Administre difenidramina e hidrocortisona.
3. Monitore sinais vitais a cada 15 minutos durante 1 hora, como garantia ao paciente.
4. Se o paciente for considerado hipersensível à droga, diminua sua dosagem na próxima sessão. Entretanto, se a droga for considerada crítica no plano terapêutico, utilize pré-medicação preventiva ou estabeleça um plano de dessensibilização.
5. Se a reação for visível ao longo da veia com doxorubicina ou daunorubicina, pare a medicação e utilize salina para "limpar" a veia (verifique se é reação ou extravasamento). Se houver reação e não melhora, administre 25-50 mg de hidrocortisona e/ou 25-50 mg de difenidramina intravenosamente, seguido por salina.

Protocolo para hipersensibilidade generalizada

1. Verifique se ocorrem os seguintes sintomas subjetivos:
   a. coceira generalizada;
   b. agitação;
   c. náusea;
   d. dor abdominal;

e. ansiedade.

2. Verifique se ocorrem os seguintes sintomas objetivos:
   a. urticária generalizada;
   b. angioedema da face, pescoço, olhos, mãos e pés;
   c. desconforto respiratório;
   d. hipotensão;
   e. cianose.
3. Gerenciamento da reação:
   a. ações imediatas são imperativas, e muitas podem ser realizadas conjuntamente;
   b. pare a injeção ou infusão de quimioterapia imediatamente;
   c. permaneça com o paciente, notifique o médico de plantão imediatamente;
   d. mantenha a via de acesso venosa aberta com salina;
   e. administre drogas de emergência, conforme segue:
      - adulto: adrenalina 0,1-0,5 mg (solução 1:10.000) EV repetindo a cada 10 minutos se necessário;
      - pediátrico: adrenalina 0,01 mg/kg (solução 1:10.000) EV repetindo a cada 10 minutos se necessário;
   f. mantenha o paciente na posição supina;
   g. monitore sinais vitais a cada 2 minutos até estabilizar o paciente e a cada 5 minutos; depois, a cada 15 minutos quando estável;
   h. mantenha as vias aéreas abertas, administrando oxigênio se necessário;
   i. providencie suporte emocional ao paciente e aos familiares;
   j. administre outras drogas de emergência, se necessário:
      - difenidramina (Benadril®) 25-50 mg EV para bloquear a reação antígeno-anticorpo;
      - succinato de metilprednisolona (Solumedrol®) 30-60 mg EV, hidrocortisona (Solu-cortef®) 100-500 mg EV ou dexametasona (Decadron®) 10-20 mg EV, para aliviar a broncoconstrição e disfunção cardíaca;
      - aminofilina 5 mg/kg EV após 30 minutos do corticoide, para produzir broncodilatação;
      - vasopressores como dopamina 2-20 μg/kg/min, para conter a hipotensão;
   k. documente todo o tratamento e a resposta do paciente no prontuário médico.

GERENCIAMENTO DOS EFEITOS COLATERAIS INDUZIDOS POR QUIMIOTERÁPICOS

Agentes quimioterápicos são potentes causadores de muitos efeitos colaterais e reações adversas. A toxicidade e os efeitos colaterais são frequentemente causados pelo dano à divisão celular. As células mais vulneráveis à rápida divisão celular são as encontradas na medula óssea, no folículo capilar e no trato gastrintestinal. As reações adversas podem variar desde efeitos suaves até risco à vida dos pacientes.

A tolerância do paciente ao tratamento na primeira sessão deve ser avaliada antes das sessões posteriores. A redução das doses ou a descontinuidade do tratamento devem ser consideradas.

O paciente e seus familiares devem ser educados sobre os efeitos colaterais potenciais e seu tratamento em casa. O tratamento dos efeitos colaterais, o acompanhamento e a intervenção precoce garantem a qualidade de vida do paciente.

Efeitos gastrintestinais

a. Náuseas e vômitos

A náusea pode ser definida como uma sensação desagradável, em forma de ondas de desconforto, na região epigástrica, na garganta e no abdome. A náusea frequentemente precede o vômito.

O vômito é a expulsão forçada do conteúdo estomacal através da boca, geralmente acompanhado de manifestações fisiológicas, como salivação excessiva, taquicardia antes do vômito, bradicardia durante o evento e diminuição da pressão arterial.

Apesar dos recentes avanços na pesquisa da ação emetogênica dos quimioterápicos, o mecanismo ainda não é bem conhecido. A hipótese mais provável é de que ocorra a estimulação de vários receptores no sistema nervoso central e trato gastrintestinal, mediados por numerosos neurotransmissores, principalmente serotonina. Os antagonistas dos receptores de serotonina tipo 3 (5-HT_3) têm demonstrado grande eficiência em prevenir e controlar a êmese produzida por quimioterápicos, que aumentam a liberação de grânulos de 5-HT_3 das células.

Protocolos de terapia antiemética:

1. Antagonistas de serotonina
   - Granisetrona (Kytril®)

EV: 10 μg/kg dentro de 30 minutos antes do início da quimioterapia e somente no dia da quimioterapia. Infundir não diluído acima de 30 segundos ou diluído com NaCl 0,9% ou glicose 5% acima de 5 minutos.

Via oral: comprimido de 1 mg 1 hora antes da quimioterapia, seguido por um segundo comprimido 12 horas após o primeiro.

- Ondasentrona (Zofran®)

EV: 0,15 mg/kg a cada 4 horas por três vezes ou 32 mg infundido em dose única por mais de 15 minutos, 30 minutos antes do início da quimioterapia.

Via oral: comprimido de 8 mg, 30 minutos antes do início da quimioterapia, com doses subsequentes 8 horas após a primeira. Administrar 8 mg a cada 12 horas por 1 a 2 dias depois de completada a sessão de quimioterapia.

2. Metoclopramida
   EV: 2-4 mg/kg a cada 2 horas por quatro vezes.
   Via oral: 0,5-2 mg/kg a cada 3-4 horas.
3. Fenotiazinas
   - Clorpromazina

   EV: 12,3-50 mg a cada 4-6 horas.
4. Corticoides
   - Dexametasona

   EV: 4-20 mg (10-20 mg dados em dose única, ou a cada 4-6 horas).
   Via oral: 10-20 mg em dose única para prevenção da êmese aguda.
5. Butirofenonas (haloperidol)
6. Canabinoides (dronabinol)
7. Anticolinérgicos (hioscina)

Os conceitos envolvidos na racionalidade da combinação terapêutica incluem uma maior efetividade no bloqueio dos sítios receptores.

A associação de bloqueadores de neurotransmissores com corticoides tem dado excelentes resultados como terapia antiemetogênica em pacientes submetidos à quimioterapia.

Como terapia acessória antiemetogênica, os profissionais de saúde podem passar as seguintes orientações aos pacientes:

1. Comer alimentos gelados ou em temperatura ambiente.
2. Ingerir líquidos lentamente.
3. Evitar comidas quentes.
4. Enxaguar a boca com água com limão.
5. Evitar comidas doces, gordurosas e salgadas.
6. Evitar comer e beber 1-2 horas antes e depois da quimioterapia.
7. Comer alimentos leves no decorrer do dia da quimioterapia.
8. Distraí-los com música, televisão, leitura ou jogos sempre que possível.
9. Dormir durante períodos de náusea.
10. Praticar boa higiene oral.
11. Providenciar suporte psicológico.
12. Encorajar a prática de exercícios.
13. Acompanhar o paciente após as primeiras 24-48 horas após a quimioterapia.

b. Constipação

A musculatura do trato gastrintestinal pode ser afetada pelo efeito neurotóxico de certos agentes quimioterápicos (alcaloides da vinca), resultando em uma diminuição da peristalse ou paralisação do íleo e consequente constipação.

Gerenciamento:

1. Acompanhe a utilização de outros medicamentos constipantes em conjunto com o tratamento (principalmente analgésicos opioides e derivados).
2. Acompanhe os fatores de risco associados à constipação (hipercalcemia, obstrução intestinal).
3. Acompanhe os hábitos dietéticos dos pacientes.
4. Inclua alta quantidade de fibras na dieta.
5. Evite enemas e supositórios na presença de leucopenia e trombocitopenia.
6. Encoraje o paciente a fazer exercícios.
7. Realize raios X do abdome frequentemente.

8. Suspenda o tratamento até a volta do trânsito intestinal se o caso se agravar; após a melhora, retome o tratamento ou diminua a dosagem.

c. Diarreia

As células epiteliais do trato gastrintestinal podem ser destruídas por certos agentes quimioterápicos (p. ex., antimetabólitos), causando uma inadequada absorção e digestão de nutrientes e, consequentemente, diarreia.

Gerenciamento:

1. Avise o paciente de que os quimioterápicos podem causar diarreia.
2. Acompanhe o tratamento concomitante com medicamentos que aumentam peristaltismo (antibióticos).
3. Acompanhe o paciente em uso de dieta enteral que predisponha a diarreia.
4. Evite alimentos que irritem o trato gastrintestinal (pimenta, comida picante).
5. Inclua na dieta alimentos pobres em fibras e com alto teor de proteínas.
6. Utilize medicamentos antidiarreicos (loperamida) se descartada a origem bacteriana da diarreia.
7. Acompanhe fluidos e eletrólitos e suplemente se necessário.
8. Acompanhe a integridade das regiões anal e retal.
9. Suspenda o tratamento até a parada da diarreia se o caso se agravar; após melhora, retome o tratamento ou diminua a dosagem.

d. Estomatites

Agentes quimioterápicos (p. ex., antimetabólitos, antibióticos antitumorais, agentes alquilantes) podem causar rapidamente dano na divisão celular da mucosa oral, resultando na inflamação dos tecidos oral e perioral, que provoca ulceração dolorosa e infecção.

Gerenciamento:

1. Verifique a cavidade oral antes de cada tratamento e estabeleça uma *baseline*.
2. Acompanhe os pacientes com risco de contrair estomatite por outras causas, como radioterapia na região da cabeça e do pescoço e higiene oral deficitária.
3. Instrua sobre a correta higiene oral e encaminhamento a um dentista.
4. Evite o uso incorreto do fio dental.

5. Mantenha os lábios sempre lubrificados (manteiga de cacau).
6. Evite o uso de tabaco e outros irritantes da mucosa oral.
7. Evite enxaguatórios bucais contendo álcool.
8. Considere o uso de antifúngicos e antivirais tópicos.
9. Utilize analgésicos tópicos ou sistêmicos se houver dor.
10. Oriente o paciente sobre o uso destes medicamentos.

e. Anorexia

É uma diminuição ou perda do apetite, que pode ser causada por agentes quimioterápicos. Os efeitos da quimioterapia sobre outros sistemas do organismo (náusea, vômito, estomatites, diarreia, constipação, alterações do paladar) podem também causar secundariamente anorexia.

Gerenciamento:

1. Obtenha uma *baseline* do peso e da altura do paciente.
2. Acompanhe mudanças de peso após cada tratamento.
3. Acompanhe a ingestão nutricional.
4. Providencie uma terapia antiemética que minimize náuseas e vômitos.
5. Evite odores nocivos perto do paciente quando este estiver fazendo suas refeições.
6. Encoraje o uso de suplementos dietéticos ricos em proteínas e calorias.
7. Considere o uso de nutrição enteral e parenteral.
8. Utilize estimulantes do apetite (acetato de megastrol).
9. Acompanhe os níveis de eletrólitos e reponha-os, se necessário.
10. Acompanhe os níveis plasmáticos de proteínas e albumina sérica.

É importante ressaltar que as doses de quimioterápicos são calculadas em relação ao peso do paciente, por isso tornam-se necessários a pesagem e o cálculo da dose a cada sessão, que deve ser reduzida no caso de perda de peso e caquexia grave.

Efeitos hematológicos adversos

a. Trombocitopenia

É uma diminuição na contagem de plaquetas, que pode resultar em hemorragias. Pode ser provocada pela ação de agentes quimioterápicos sobre a medula óssea.

Gerenciamento:

1. Monitore o hemograma, especialmente a contagem de plaquetas, antes e depois da quimioterapia. Reduções de dose podem ser requeridas com base no coeficiente de plaquetas. A quimioterapia só pode ser iniciada caso a contagem de plaquetas esteja dentro de padrões normais.
2. Evite aspirina e produtos que a contenham.
3. Instrua o paciente a utilizar escovas dentais macias e evitar o uso de fio dental.
4. Evite o uso de enemas e supositórios.
5. Evite assoar o nariz com força.
6. Aplique força após o término de venipunturas por 3 a 5 minutos.
7. Para mulheres durante a menstruação, controle o fluxo e estude o uso de anticoncepcionais e agentes progesterônicos para evitar menstruação.
8. Administre plaquetas, se necessário.

b. Leucopenia/neutropenia

Uma diminuição na contagem de glóbulos brancos e neutrófilos pode ser causada pela ação de agentes quimioterápicos sobre a medula óssea.

Gerenciamento:

1. Monitore a contagem de glóbulos brancos e neutrófilos. Uma diminuição da dosagem pode ser requerida, dependendo da concentração destes.
2. A quimioterapia só deve ser iniciada sob limites normais.
3. Administre fatores de crescimento como G-CSF (Granulokine®, Filgrastima®).
4. Acompanhe a ocorrência de infecções.
5. Oriente o paciente e familiares sobre a correta lavagem das mãos e higiene pessoal.
6. Evite contato com fontes potenciais de infecção.
7. Evite procedimentos invasivos.
8. Administre antibióticos, se indicados.

c. Anemia

Uma diminuição na contagem de glóbulos vermelhos pode ser causada pela ação de agentes quimioterápicos sobre a medula óssea.

Gerenciamento:

1. Monitore contagem de glóbulos vermelhos, especialmente hemoglobina e hematócrito, antes e após a quimioterapia.
2. Acompanhe sinais e sintomas de hemorragias.
3. Monitore sinais vitais e administre oxigênio, se necessário.
4. Transfusão de hemoderivados, se necessário.
5. Considere o uso de rHu eritropoetina alfa (Eprex®).

Reações cutâneas

a. Alopecia

A perda temporária de cabelos é um efeito dos quimioterápicos sobre o folículo capilar.

Gerenciamento:

1. Oriente o paciente sobre a perda de cabelo e explique que é temporária.
2. Acompanhe o impacto da perda de cabelo sobre o paciente e seu estilo de vida.
3. Encoraje o paciente a utilizar perucas, bonés ou chapéus antes da queda dos cabelos.
4. Evite o uso de secadores de cabelo.
5. Evite o uso de substâncias químicas no couro cabeludo, como tinturas, permanentes, sprays, rinsagens etc.
6. Avise ao paciente que os cabelos novos podem vir em textura e cor diferentes.

b. Eritema/urticária

O eritema e a urticária podem ser generalizados ou localizados, em resposta ao agente quimioterápico.

Gerenciamento:

1. Acompanhe a integridade da pele antes da quimioterapia.
2. Use uma grande veia para a administração das drogas.
3. Acompanhe ocorrência, padrão, gravidade e duração da reação.
4. Muitas reações podem ser indicativas de uma reação de hipersensibilidade a um agente quimioterápico, podendo ser necessária a descontinuidade do tratamento.
5. Administre anti-histamínicos e corticoides, se necessário.

c. Hiperpigmentação

Uma hiperpigmentação generalizada ou localizada causada por quimioterápicos pode envolver pontas dos dedos, pele sobre as articulações e pontos de pressão, articulações interfalangeanas e metacárpicas; membranas mucosas; e ao longo das veias utilizadas para administração de quimioterápicos.

Gerenciamento:

1. Determine quais drogas estão causando hiperpigmentação.
2. Verifique a integridade da pele e das unhas antes de iniciar o tratamento.
3. Informe o paciente sobre a possibilidade da ocorrência da hiperpigmentação.

d. Reação tardia à radiação

A reação tardia sobre áreas de pele previamente irradiadas pode ser causada por certos agentes quimioterápicos (antibióticos antitumorais, antraciclinas, metotrexato) administrados ao mesmo tempo ou após a radiação. A reação na pele pode incluir eritema, descamação por perda de líquido, formação de vesículas. A pele pode ficar permanentemente despigmentada.

Gerenciamento:

1. Avalie a integridade da pele.
2. Esteja familiarizado com as drogas que causam esse tipo de reação.
3. Informe o paciente sobre a possibilidade de ocorrer tal reação.
4. Acompanhe diariamente a integridade da pele em pacientes que estejam fazendo sessões de radioterapia.
5. Aplique loções suaves na pele para evitar ressecamento ou lesões.
6. Evite produtos que contenham perfumes, desodorantes ou pós.
7. Evite o uso de fitas ou adesivos sobre a pele.
8. Evite temperaturas extremas.
9. Indique o acompanhamento de dermatologista.

e. Fotossensibilidade

Uma reação de pele eritematosa pode ser causada pela exposição de luz ultravioleta após o tratamento com certos quimioterápicos.

Gerenciamento:

1. Utilize filtro solar acima de fator 15.

2. Evite exposição prolongada ao sol.
3. Proteja o corpo mesmo na sombra.

Fadiga

Uma redução temporária na energia física e emocional é relatada na doença e em seu tratamento (quimioterapia, cirurgia, radioterapia).

Gerenciamento:

1. Avalie o paciente para os fatores de risco que causam fadiga.
2. Acompanhe o uso de outros medicamentos que causam fadiga (narcóticos, sedativos, álcool).
3. Avalie os padrões da fadiga (horário, incidência, gravidade, fatores que aliviam ou agravam o quadro).
4. Encoraje o paciente a descansar frequentemente durante o dia.
5. Encoraje o paciente a praticar exercícios de três a quatro vezes por semana.
6. Encoraje o paciente a manter uma dieta balanceada e energética.

Cistite hemorrágica

O contato da acroleína, um metabólito do citoxan, e da ifosfamida com a mucosa urinária pode resultar em irritação e processo inflamatório, levando a um quadro de cistite hemorrágica.

Gerenciamento:

1. Eduque o paciente sobre o potencial hemorrágico de ifosfamida e citoxan.
2. Eduque os pacientes sobre sinais e sintomas (hematúria, disúria).
3. Obtenha parâmetros laboratoriais basais (urinálises, creatinina sérica).
4. Instrua o paciente a ingerir grande quantidade de líquidos.
5. Instrua o paciente para esvaziar a bexiga a cada 1-2 horas durante o dia, ao se deitar e durante a noite.
6. Administre hidratação de fluidos durante a aplicação da ifosfamida e citoxan.
7. Administre Mesna em conjunto com citoxan e ifosfamida.
8. Faça a administração de ifosfamida bem cedo no período da manhã.
9. Descontinue o tratamento se ocorrerem episódios hemorrágicos.

Disfunções sexuais e reprodutivas

Uma alteração no funcionamento sexual e um impacto na capacidade reprodutiva podem ser causados pela patologia, por tratamento e efeitos colaterais da terapia.

Gerenciamento:

1. Avalie os fatores de risco relacionados à doença, como câncer geniturinário (ovário, cérvix, testículo, pênis).
2. Acompanhe os fatores de risco relacionados a tratamentos cirúrgicos (histerectomia, oferectomia, ressecção abdominoperineal, cistectomia, prostatectomia, orquidectomia, penectomia).
3. Avalie os fatores de risco relacionados à radioterapia.
4. Avalie o uso de outros medicamentos que alterem as funções sexuais.
5. Sugira ao paciente que colha material para banco de esperma e óvulos antes de iniciar o tratamento.

PROTOCOLOS CLÍNICOS DE QUIMIOTERAPIA

Embora os protocolos reflitam o pensamento médico, nem todas as drogas e dosagens são aprovadas pelo FDA para tratar determinadas neoplasias. Entretanto, as informações listadas a seguir somente suplementam o processo de tomada de decisão na escolha da melhor alternativa medicamentosa.

A escolha da dose e seu ajuste devem ser realizados para prevenir toxicidades e preservar os órgãos responsáveis pela eliminação das drogas. Normalmente se utilizam doses e esquemas posológicos em quantidades determinadas por peso corporal ou área corporal. Pacientes com dano renal, hepático e disfunção de médula óssea devem ter as doses ajustadas a cada sessão. Normalmente os protocolos recebem denominações resumidas (acronímias) para facilitar a prescrição cotidiana do médico e a manipulação e o acompanhamento por parte do farmacêutico e do enfermeiro.

Os protocolos devem ser constantemente atualizados, utilizando bibliografias recentes, guias (*guidelines*) e revisões, todos obtidos de fontes idôneas, p. ex., periódicos de associações científicas internacionalmente reconhecidas, boletins do FDA, OMS, OPAS etc.

PRINCÍPIOS DA QUIMIOTERAPIA COMBINADA

A combinação entre agentes quimioterápicos normalmente aumenta o log de eliminação de células cancerosas. Em alguns casos, o efeito sinérgico é atingido. Combinações são frequentemente citotóxicas para uma grande população de células cancerosas e previnem a formação de clones resistentes.

A combinação que utiliza células ciclo-específicas e não ciclo-específicas pode ser citotóxica para células em divisão e as demais. Os seguintes princípios são importantes na seleção apropriada de drogas usadas na quimioterapia combinada:

1. Cada droga deve ser ativa quando usada isoladamente para determinado tipo de câncer.
2. As drogas devem ter mecanismo de ação diferente.
3. A resistência cruzada deve ser mínima.
4. As drogas devem ter efeitos tóxicos diferentes.

ESTRATÉGIAS ADICIONAIS PARA A QUIMIOTERAPIA

1. Terapia intermitente: essa terapia envolve o tratamento intermitente com doses altas de um agente quimioterápico, cujo uso contínuo possa ser muito tóxico. Caracterizada por ciclos de 3-4 semanas para atingir o efeito máximo sobre as células cancerosas seguidos de um período para regeneração hematológica e imunológica. Esse tipo de tratamento tem grande sucesso em leucemias agudas, carcinomas testiculares e tumor de Wilms.
2. Recrutamento e sincronia: essa estratégia de recrutamento envolve o uso inicial de drogas não ciclo-específicas para alcançar um log significativo de morte celular, que resulta no recrutamento para divisão celular.

Alguns exemplos de protocolos

AIDS – sarcoma de Kaposi

a. Doxorubicina lipossomal 20 mg/m^2 IV (acima de 30 minutos), repetindo a cada 3 semanas.

b. Daunorubicina lipossomal 40 mg/m^2 IV (acima de 60 minutos), repetindo a cada 14 dias.

Mamas

a. AC doxorubicina 45 mg/m^2 IV + ciclofosfamida 400-600 mg/m^2 IV, repetir ciclo a cada 21 dias.
b. CMF (ciclofosfamida 100 mg/m^2 via oral dias 1-14 + metotrexato 40 mg/m^2 IV dia 1 e dia 8 + fluorouracil 600 mg/m^2 IV dia 1 e dia 8), repetir ciclo a cada 28 dias.
c. Paclitaxel 175 mg/m^2 IV (acima de três horas), repetir a cada 3 semanas.
d. Docetaxel 60-100 mg/m^2 IV (acima de uma hora), repetir a cada 3 semanas.

GERENCIAMENTO DA DOR ONCOLÓGICA

A dor (sofrimento) e a morte são os eventos mais temidos da doença neoplásica, existindo um conceito popular de que a dor do câncer é temível e incontrolável.

Estima-se que a dor é um sintoma presente em cerca de 30% dos pacientes no início do tratamento oncológico e em 70% dos pacientes em fases mais avançadas da doença. Isso representa um montante de 3,5 milhões de pessoas que sofrem de dor associada ao câncer, a cada dia, no mundo todo.

Paralelamente a isso, o maior fator de risco isolado para o desenvolvimento de uma neoplasia é a idade. Dessa forma, a maior frequência de neoplasias, o perfil do tipo de neoplasia e dificuldades particulares no diagnóstico e tratamento dos idosos fazem com que o trinômio idoso-neoplasia-dor seja extremamente frequente na prática diária, quer do oncologista, quer do geriatra.

Os sintomas álgicos somados às incapacidades primariamente relacionadas à idade, à neoplasia e ao seu tratamento são causas de insônia, anorexia, confinamento ao leito, perda do convívio social, redução das atividades profissionais e de lazer e, como consequência, uma redução importante na qualidade de vida.

A International Association for the Study of Pain define dor como uma experiência sensorial e emocional desagradável que associamos à lesão tecidual ou tal como a descrevemos.

A dor, assim como toda a nossa experiência sensorial, é percebida como uma vivência pessoal íntima e dependente de nosso estado de ânimo, de forma que o desconforto álgico não é uma qualidade isolada, mas sim uma experiência perceptual complexa, na qual interferem fatores ambientais, experiências prévias, nível cultural, grupo racial, faixa etária, aspectos da vida afetiva e muitos outros.

O relato da experiência dolorosa pelo paciente aos profissionais de saúde que o atendem é fundamental para a compreensão do quadro álgico, implementação de medidas analgésicas e avaliação da eficácia terapêutica.

Não há métodos objetivos, eletrofisiológicos, biológicos ou químicos que possam quantificar de forma inequívoca a sensação dolorosa, mas a necessidade de se conhecer e comparar quadros dolorosos entre populações diferentes e de quantificar respostas às diversas terapias fez surgir o interesse no desenvolvimento de inventários e escalas para a avaliação da dor, passíveis de comparação e que possibilitassem o desenvolvimento de uma linguagem universal sobre a experiência dolorosa.

A maior parte dos métodos para avaliação da dor baseia-se na descrição verbal. Foram elaboradas várias escalas para mensurar os componentes de intensidade da dor, mas poucas aferem os aspectos sensitivos e afetivos.

Na tentativa de avaliar corretamente a dor, deve-se analisar quatro componentes dela:

Componente sensorial-discriminativo

Relativo aos mecanismos neurofisiológicos da nocicepção, explicando o tipo de estímulo, a intensidade dele, a qualidade, o tempo e a localização.

Componente afetivo-motivacional

Exprime o caráter desagradável da sensação dolorosa. Pode evoluir para estados mais diferenciados, como a angústia e a depressão.

Componente cognitivo

Engloba um conjunto de processos capazes de modular a dor, como fenômenos de atenção-distração, significado e interpretação da situação dolorosa, sugestão e antecipação da dor, fatos estes referentes às experiências vividas ou aprendidas.

Componente comportamental

Corresponde ao conjunto de manifestações observadas pelo médico: fisiológicas (aumento da frequência cardíaca e da frequência respiratória, suores, palidez etc.), verbais (queixas, gemidos, gritos etc.) e motoras (agitação, imobilidade, proteção da área afetada etc.).

De forma complementar e para permitir avaliações mais rápidas, principalmente após intervenções terapêuticas, pode-se utilizar escalas unidimensionais, que embora não permitam avaliar os vários componentes da dor, são suficientes para estimar as variações da percepção dolorosa.

O método mais universalmente empregado com este fim é a escala analógica visual (VAS).

TRATAMENTO DA DOR

O melhor tratamento da dor associada ao câncer é, sempre que possível, o tratamento do próprio câncer. Assim, a conduta oncológica (cirurgia, radioterapia, imunoterapia ou tratamento farmacológico, isolados ou combinados) deve ser sempre a primeira consideração.

É claro que mesmo com um plano de tratamento oncológico bem definido, a dor deve ser tratada de imediato, não podendo esperar os resultados de um tratamento específico, passando então a fazer parte de um plano mais amplo de cuidados gerais ao paciente, que inclui obrigatoriamente as ações de uma equipe multidisciplinar.

Passos principais para o tratamento da dor

a. Proceda a uma avaliação mais rápida e mais completa possível da dor.

b. Integre adequadamente as diversas abordagens multiprofissionais para o tratamento analgésico.
c. Avalie adequadamente as vias metabólicas e de excreção que possam interferir nos parâmetros de farmacocinética.
d. Inicie o tratamento prontamente.
e. Faça tantas reavaliações periódicas quanto for necessário até o adequado controle da dor.

Tratamento farmacológico

a. Selecione a droga analgésica apropriada.
b. Prescreva a dose adequada da droga.
c. Administre a droga pela via apropriada.
d. Selecione o intervalo ideal entre as doses.
e. Previna a dor persistente e alivie os episódios de dor extrema.
f. Ajuste a dose da droga de forma ativa e agressiva.
g. Antecipe, previna e trate adequadamente os efeitos colaterais da medicação.
h. Considere o teste sequencial de analgésicos.
i. Use apropriadamente as drogas adjuvantes.

Podemos dividir a prescrição do tratamento medicamentoso para dor em três grupos

a. Analgésicos propriamente ditos (segundo a proposta da OMS).
b. Analgésicos adjuvantes.
c. Medicamentos para minimizar os efeitos colaterais do tratamento.

Quanto aos analgésicos propriamente ditos, as recomendações da Organização Mundial da Saúde são de que a administração de drogas seja escalonada de acordo com um "efeito analgésico" em três etapas:

- primeira etapa: analgésicos não opioides (p. ex., metamizol, acetaminofen etc.);
- segunda etapa: agregar opioides fracos (p. ex., codeína, tramadol, oxicodona etc.);
- terceira etapa: opioides fortes em doses crescentes (p. ex., morfina, buprenorfina, fentanil etc.).

As medicações adjuvantes podem ser acrescentadas em todas as etapas da proposta da OMS. Podem ser utilizados antidepressivos, corticosteroides, neurolépticos, anti-histamínicos, ansiolíticos etc.

A orientação básica para a utilização da medicação adjuvante é a seguinte:

a. Avalie adequadamente o paciente quanto a síndrome dolorosa, condição médica geral e psicossocial.
b. Selecione cada droga para uma indicação específica, de acordo com seus parâmetros farmacocinéticos, seu perfil de ação e seus potenciais efeitos colaterais.
c. Considere os riscos e benefícios da polifarmacoterapia, incluindo o aumento no custo do tratamento.
d. Integre o analgésico adjuvante no plano de tratamento global da dor.

Premissas importantes no tratamento da dor

A causa da dor oncológica é quase sempre persistente, portanto deve-se preferir um esquema basal de analgesia suplementado, quando preciso, no lugar de um esquema "se necessário".

Os esquemas de analgesia devem ser sempre individualizados e reavaliados em intervalos curtos de tempo para sua maior adequação.

Muitos dos medicamentos empregados (analgésicos não opioides, anti-inflamatórios não esteroidais, opioides fracos etc.) possuem um "teto de analgesia". Aumentar as doses além deste "teto" produz um aumento dos efeitos secundários, sem maior resposta analgésica. Pode ser mais interessante usar doses mais baixas de um medicamento mais potente do que doses elevadas de medicamentos de potência analgésica menor.

A grande maioria dos efeitos adversos da medicação analgésica é antecipável e deve ser adequadamente evitada, p. ex., com o emprego de antiácidos, laxantes etc.

O sucesso terapêutico depende fundamentalmente de um diagnóstico correto e um plano de tratamento. No paciente com câncer, definir a etiopatogenia da sua dor não é um exercício intelectual, mas uma prioridade que irá otimizar o tratamento. Na elaboração de um esquema analgésico é importante conhecer, além da etiologia da dor, o estadiamento do câncer, os possíveis tratamentos para ele, a possibilidade de cura, a sobrevida estimada e as possibilidades dos familiares e do paciente de seguir o plano terapêutico.

A dor, como uma experiência multidimensional, deve receber um tratamento multimodular que, no paciente com dor oncológica, inclui analgésicos, radioterapia, tratamento psiquiátrico e/ou psicológico, fisioterapia e neurocirurgia ablativa.

O tratamento farmacológico é essencial e acredita-se que, quando devidamente utilizado, controla a dor da grande maioria dos pacientes oncológicos. Os analgésicos podem ser divididos em três grupos: analgésicos não opioides, opioides e medicamentos coadjuvantes.

Com o objetivo de estabelecer parâmetros para a utilização dos analgésicos no tratamento da dor oncológica, a Organização Mundial da Saúde apresentou, em 1986, um critério de utilização deles, conhecido como a "escada analgésica".

Segundo esse esquema, a escolha do analgésico depende da gravidade da dor e das possíveis contraindicações para seu uso. Sempre que possível, o não opioide é a primeira escolha, associado ou não a um coadjuvante. Na presença de uma resposta analgésica não satisfatória, o "próximo degrau" seria o uso dos chamados opioides fracos, que poderiam ou não ser associados ao esquema anterior, e, finalmente, para as dores mais graves, seria necessário o uso dos opioides fortes, que também poderiam ou não ser associados aos não opioides e/ou coadjuvantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berkery R, et al. Oncology: Pocket guide to chemotherapy, 3. ed. Saint Louis: Mosby-Wolfe; 1997.
2. Foley KM. Supportive care and the quality of life of cancer patient. In: De Vitta KI, et al. Cancer – principles and practice of oncology. 4. ed. Philadelphia: Lippincott; 1993. p. 2417-48.
3. Gracely RH, Dubner R. Pain assessment in humans: a reply to hall. Pain. 1981;11(1):109-20.
4. Huskisson EC. Measurement of pain. Lancet. 1974;2(7889):1127-31.
5. Melzack R, Katz J. Pain measurement in person in pain. In: Wall PD, Melrack R. Textbook of pain. 3. ed. Edimburgo: Churchill Livingstone; 1994. p. 337-51.

CAPÍTULO 23

Saúde da mulher

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, os problemas médicos e a saúde das mulheres têm recebido mais atenção. Existem diferenças na mortalidade e morbidade entre os homens e mulheres. A maioria das doenças que podem afetar tanto homens como mulheres não tem sido tão bem estudada nas mulheres.

Muitas pesquisas de prevenção de doenças e fisiopatologia têm incluído unicamente assuntos masculinos. Existe pouca compreensão na expressão de doenças nos dois sexos. Finalmente, as mulheres recebem cuidados diferentes dos homens para certos problemas de saúde comuns para ambos os sexos.

A atenção farmacêutica em pacientes do sexo feminino vem ganhando grande espaço nos últimos anos, principalmente no acompanhamento do uso de medicamentos utilizados para osteoporose, tratamento de reposição hormonal e os riscos envolvidos em outras patologias.

O papel do farmacêutico no campo da prevenção de doenças pode representar um grande diferencial na melhora dos padrões de saúde das pacientes.

MORBIDADE E MORTALIDADE NAS MULHERES

Morbidade

Pelas condições obstétricas e ginecológicas, as mulheres revelam maior morbidade que os homens. Estudos revelam que as mulheres apresentam

uma taxa 25% superior de restrição de atividade e 40% superior de invalidez em todas as idades. Por exemplo, 22,2% das mulheres acima de 85 anos precisam de assistência nas atividades diárias, comparadas com 14,5% dos homens da mesma faixa etária.

As mulheres também fazem mais visitas aos médicos, particularmente por doenças agudas. Não é claro se existe uma real diferença na prevalência da morbidade ou uma diferença no cuidado com a investigação e percepção dos sintomas.

Mortalidade

Nas nações desenvolvidas, mulheres vivem mais que os homens. Em 1995, nos Estados Unidos, a expectativa de vida média das mulheres era de 79,7 anos e a dos homens era de 72,8 anos. Embora mais fetos masculinos sejam concebidos que fetos femininos, mulheres têm uma vantagem de sobrevivência em relação aos homens em todos os grupos etários.

A maior longevidade das mulheres em países desenvolvidos, comparada com os homens, é esperada em grande parte pela diferença de mortalidade causada por doença isquêmica do coração (IHD).

As causas predominantes de morte entre as mulheres jovens nos Estados Unidos são acidentes, homicídio e suicídio. Durante a meia-idade, o câncer de mama é mais comum que IHD e câncer de pulmão. Nas mulheres entre 65 e 74 anos, IHD, câncer de pulmão e doença cerebrovascular ultrapassam o câncer de mama na prevalência de causas de mortes.

Entre as mulheres de todas as idades, a IHD é a causa líder de morte por uma margem substancial, com uma mortalidade cinco a seis vezes superior ao câncer de pulmão ou de mama. Apesar de tudo, uma recente pesquisa Gallup verificou que mulheres norte-americanas acreditam que o câncer de mama é a maior ameaça para suas vidas.

Influência dos fatores sociais na morbidade e na mortalidade

Morbidade e mortalidade podem ser explicadas em parte por fatores psicossociais: pobreza, participação na força de trabalho e estilo de vida.

Nos últimos 30 anos, nos Estados Unidos, ocorreu um empobrecimento da população feminina por conta do rápido crescimento da porcentagem de mulheres chefes de família. Um terço das famílias dirigidas por mulheres

vivem na pobreza, mais da metade delas na África e América Latina. Quase um quinto das mulheres acima de 65 anos nos Estados Unidos vive abaixo do nível de pobreza.

As mulheres constituem a maior parte dos pobres dentro da sociedade. Pessoas de baixa condição socioeconômica experimentam saúde mais precária e mais alta mortalidade que aquelas com maior poder aquisitivo.

A falta de uma assistência adequada à saúde é o maior problema da maioria das mulheres, especialmente das mulheres pobres e em idade reprodutiva. Mulheres geralmente são mal remuneradas, não têm sindicato e possuem trabalhos que não fornecem seguro de saúde. Mulheres divorciadas ou viúvas perdem o seguro de saúde que tinham graças aos seus maridos.

Fatores biológicos que influenciam a morbidade e mortalidade

A reposição hormonal de estrogênio em mulheres acima de 40 anos exerce uma proteção contra a doença isquêmica do coração (IHD).

Prevenção

Prevenção primária e exames são elementos cruciais para melhorar a saúde das mulheres.

O exame físico anual é recomendado, e a maioria dos médicos acredita que história e exame físico sejam úteis para atribuir o estágio e medidas preventivas apropriadas para cada paciente. A maioria das autoridades recomenda que a pressão sanguínea seja medida frequentemente.

Aconselhamento sobre a dieta alimentar, não fumar, fazer exercícios físicos e usar cintos de segurança fazem parte da prevenção primária de doenças e acidentes. O aconselhamento sobre práticas sexuais seguras, abuso de álcool e violência também é recomendado.

Exames do glaucoma são recomendados às mulheres negras acima de 40 anos e às mulheres brancas acima de 50. Anualmente, exames para testar acuidade visual são recomendados às mulheres acima de 70 anos.

Exames regulares da mama, cervical e câncer colorretal são recomendados. A grande maioria das autoridades recomenda um exame clínico anual de mama em todas as mulheres, começando a partir de 35 para 40 anos. Há forte evidência da eficácia de mamografia anual nas mulheres entre 50 e 59 anos. Nas mulheres acima de 60 anos, a incidência de câncer diminui muito,

e consequentemente a necessidade de exames. Exames em mulheres entre as idades de 40 e 49 permanecem controversos.

A maioria das autoridades recomenda exame de Papanicolaou a partir dos 18 anos ou quando a mulher torna-se sexualmente ativa. Depois de dois ou três exames de Papanicolaou normais consecutivos, a maioria dos médicos recomenda o exame a cada 3 anos. Se o exame de Papanicolaou é normal por 10 anos, eles podem ser descontinuados nas mulheres depois da idade de 65 anos.

As recomendações de exame de câncer colorretal variam, e não há experiências controladas que tenham demonstrado o benefício. O benefício da sigmoidoscopia flexível é avaliado quando há sangramento.

O maior risco à saúde é o hábito de fumar. Em 1990, 28% dos homens e 23% das mulheres fumavam regularmente. Nos últimos 60 anos, tem diminuído o hábito de fumar entre os homens, mas não entre as mulheres, para quem o vício é mais forte. Fumo de baixa ou de alta qualidade oferece o mesmo risco de infarto do miocárdio. Estudos mostram que há uma redução de um terço do risco de IHD 2 anos após parar de fumar e eliminação do risco após 10 a 14 anos de desuso do tabaco.

Embora a redução do nível de colesterol tenha sido associada a um menor risco de IHD nos homens, estudos de prevenção têm incluído um pequeno número de mulheres. Colesterol total e lipoproteína de alta densidade (HDL) devem ser medidos uma vez. Se ambos estiverem normais, o teste deve ser repetido depois de 5 anos.

O tratamento de reposição hormonal com estrogênio está associado a uma redução de 40 a 50% de mortes decorrentes do IHD. Cálcio e tratamento de reposição de estrogênio diminuem o desenvolvimento da osteoporose e reduzem a frequência de fratura vertebral em mulheres pós-menopausa.

Pesquisas indicam que a dieta com vários antioxidantes (incluindo vitamina C e vitamina E) está associada ao baixo nível de doença vascular e câncer. Pesquisas indicam que o uso regular de ácido acetilsalicílico está associado a uma redução na incidência de IHD e câncer colorretal.

DIFERENÇAS DE GÊNERO EM DOENÇA

Obviamente algumas doenças manifestam-se somente em mulheres, determinadas por características que lhe são peculiares. Menopausa, altera-

ções mamárias e desordens ginecológicas são condições dos estágios de vida feminina. A seguir, são apresentadas doenças que acometem tanto homens como mulheres.

Doença isquêmica do coração

Muitas pessoas pensam em IHD como um problema exclusivamente de homens, talvez porque eles tenham mais que duas vezes a incidência total de morbidade cardiovascular e mortalidade que mulheres entre as idades de 35 e 84 anos. Entretanto, nos Estados Unidos, IHD é a causa líder de morte entre as mulheres, assim como nos homens. Quase 250.000 mulheres morrem anualmente de IHD; acima de 40 anos, uma em cada três mulheres morrerá de doença do coração. Embora a mortalidade por IHD esteja caindo nos Estados Unidos, nos últimos 30 anos a taxa de declínio é menor entre as mulheres.

As mulheres têm uma taxa menor de IHD que os homens por apresentarem maiores níveis de HDL-C, que abaixa os níveis de triglicérides, e menor peso excedente. Os fatores de risco para IHD são: obesidade, pressão arterial alta, alto nível de colesterol plasmático, alto nível de fibrinogênio e diabetes. O estrogênio exerce uma cardioproteção por melhorar o perfil de lipídio e também por ter efeito vasodilatador. Os níveis do HDL-C são fatores protetores importantes ao IHD nas mulheres. Níveis do HDL são mais altos nas mulheres quando comparados aos dos homens e são mais altos nas mulheres que fazem reposição hormonal com estrogênio na pré-menopausa e pós-menopausa em comparação com as não tratadas. O fumo é o fator de risco mais importante de IHD nas mulheres.

Angina é o sintoma inicial mais frequente de IHD nas mulheres, ocorrendo em 47% delas. Infarto do miocárdio é o sintoma inicial mais frequente nos homens, ocorrendo em 46% deles. O eletrocardiograma não é um exame específico para detectar IHD.

Em mulheres negras verifica-se um risco maior de infarto do miocárdio que em homens.

Hipertensão

A hipertensão é mais comum em mulheres que em homens. Isso ocorre em razão da alta prevalência de hipertensão no grupo etário mais velho e da

longa sobrevida das mulheres. A renovascular hipertensão por displasia fibromuscular ocorre mais frequentemente em mulheres.

O benefício do tratamento com anti-hipertensivos, os efeitos colaterais e as reações adversas são iguais para ambos os sexos. Quando os anticoncepcionais são introduzidos, ocorre uma pequena elevação na pressão arterial.

O tratamento de reposição hormonal com estrogênio na pós-menopausa não está associado a aumento de pressão arterial.

Doenças autoimunes

Várias doenças autoimunes ocorrem mais frequentemente em mulheres que nos homens, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla, doença de Graves e tireoidite. Em modelos animais de artrite reumatoide, lúpus e esclerose múltipla, as fêmeas são predominantemente afetadas. Esses estudos também demonstram que essas fêmeas são menos suscetíveis a infecção.

Em resumo, mulheres e animais fêmeas parecem ter respostas imunes mais vigorosas, com consequências adversas e benéficas. Evidências indicam que o estrogênio regula a imunidade celular e humoral. Pesquisa recente indica que o estrogênio auxilia o restabelecimento do ferimento e pode também retardar o desenvolvimento de doenças degenerativas, como a doença de Alzheimer.

Osteoporose

A secreção de estrogênio é importante no controle da densidade óssea. O risco de osteoporose em mulheres pós-menopausa é maior que em homens da mesma idade, enquanto a reposição hormonal com estrogênio diminui a incidência de osteoporose.

Desordens psicológicas

Depressão, bulimia e anorexia nervosa ocorrem mais frequentemente nas mulheres. A incidência de depressão em mulheres diminui após os 45 anos, apesar de a menopausa representar uma perda. A depressão nas mulheres tem um prognóstico pior que nos homens; os episódios de depressão são mais longos e têm uma taxa pequena de remissão espontânea.

A depressão ocorre em 10% das mulheres na gravidez e de 10 a 15% durante os primeiros meses após o parto.

Fatores sociais têm grande importância em algumas desordens emocionais nas mulheres. Sua tradicional subordinação na sociedade pode gerar desamparo e frustração, o que contribui para doença psiquiátrica. Também contribuem os fatores biológicos, como a influência hormonal nas mudanças neuroquímicas.

Abuso do álcool

Um terço dos norte-americanos que sofrem de alcoolismo são mulheres. Mulheres alcoólatras são mais difíceis de serem diagnosticadas que os homens. Em média, mulheres alcoólatras bebem menos que os homens alcoólatras, mas exibem o mesmo grau de prejuízo.

Níveis de álcool no sangue são mais altos nas mulheres que nos homens após terem bebido a mesma quantidade de álcool (ajustado por peso). Essa maior biodisponibilidade de álcool nas mulheres é provavelmente decorrente da maior proporção de gordura corporal e do menor metabolismo gástrico primário do álcool, associados a uma menor atividade da desidrogenase gástrica do álcool, que as tornam mais suscetíveis que os homens ao abuso de tranquilizantes, sedativos e anfetaminas.

Mulheres alcoólatras têm maior taxa de mortalidade que mulheres não alcoólatras e homens alcoólatras. Comparadas aos homens, mulheres também desenvolvem doenças relacionadas ao álcool com menor tempo de consumo desta substância. O abuso de álcool também expõe a mulher a riscos especiais, afetando a fertilidade e a saúde do bebê (síndrome alcoólica fetal).

VIOLÊNCIA CONTRA AS MULHERES

Tem havido uma crescente consciência do enorme problema da violência contra as mulheres, como estupro e violência doméstica. O estupro tem sido redefinido recentemente em muitas escalas: o não consentimento de relação sexual de um adolescente ou adulto, obtido por força física, por ameaça, por tratamento prejudicial à pessoa ou quando a vítima é incapaz de dar consentimento em virtude de doença mental ou intoxicação.

Estudos epidemiológicos nos Estados Unidos sugerem que pelo menos 20% das mulheres adultas têm experiências de assédio sexual durante suas vidas. Quase 100.000 casos de estupro são relatados anualmente nos Estados Unidos, porém representam somente uma fração do número real de casos.

A violência doméstica é um problema enorme nos Estados Unidos. A American Medical Association define violência doméstica como uma debilitante experiência física, psicológica e/ou abuso sexual dentro de casa, associada com um crescente isolamento do mundo exterior, uma limitação da liberdade pessoal e do acesso a recursos.

Em todos os anos nos Estados Unidos mais de dois milhões de mulheres (de acordo com baixa estimativa, porque em geral não relatam a violência) são severamente maltratadas, e mais de 1.000 mulheres são mortas por um parceiro atual ou antigo. A violência doméstica é a causa mais comum de maus-tratos físicos em mulheres, excedendo a incidência de outros tipos (como estupro, assalto e acidentes automobilísticos).

Pesquisas feitas em prontos-socorros têm mostrado que a violência doméstica corresponde a 15-30% dos casos atendidos. Violência doméstica é o maior problema de saúde nas mulheres de todas as idades, etnias e grupos socioeconômicos.

As mulheres estupradas ou maltratadas, assim como mulheres molestadas durante a infância, frequentemente procuram assistência médica por dores de cabeça, desordens do sono e do apetite, dores abdominais e pélvicas, disfunções vaginais e outros sintomas. Elas também manifestam depressão, ideias suicidas e abuso de drogas. Dada essa apresentação indireta das consequências da violência e a alta prevalência deste fato, os clínicos devem procurar a possibilidade de violência em pacientes femininos, particularmente naquelas com vagos sintomas e desordens psicológicas.

O tratamento imediato em casos de estupro e violência doméstica é realizado acessando e tratando maus-tratos físicos, providenciando apoio emocional, lidando com os riscos de infecções sexualmente transmissíveis e gravidez, avaliando a segurança do paciente e dos outros membros da família, documentando o histórico dos pacientes e avaliando exames físicos. Ao mesmo tempo, deve-se lidar com medicamentos e questões psicológicas e fornecer tratamento apropriado e informações sobre serviços legais, abrigos, grupos de suporte e serviços de aconselhamento.

REPOSIÇÃO DE ESTROGÊNIO E PROGESTERONA NA PÓS-MENOPAUSA

A pesquisa de reposição de estrogênio e progesterona na pós-menopausa foi a primeira grande pesquisa testando os efeitos do tratamento de reposição hormonal na pós-menopausa.

A reposição hormonal previne doenças cardiovasculares, a desmineralização dos ossos e tem ação no tecido endotelial. O estudo mostra que o estrogênio sozinho ou em combinação com a progesterona aumenta o nível do HDL, diminui as lipoproteínas de baixa densidade e os níveis de fibrinogênio. A reposição do estrogênio sem progesterona, por sua vez, resulta em efeitos mais benéficos aos lipídios e também é associada ao aumento de risco de hiperplasia endometrial.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO NAS MULHERES

Mais de US$ 30 bilhões em medicamentos são vendidos a cada ano nos Estados Unidos, e grande parte é utilizada por mulheres. Nas pesquisas com medicamentos, as mulheres têm sido sub-representadas. Em 1992, o governo dos Estados Unidos revisou os produtos farmacêuticos que haviam recebido aprovação do FDA entre 1988 e 1991. Esta revisão concluiu que em 25% dos estudos clínicos pesquisados não haviam sido recrutadas mulheres, 30% incluíam um pequeno número de mulheres (menos do que o FDA havia recomendado) e que 60% das mulheres pesquisadas eram relativamente sub-representadas em relação à distribuição de tipos de doenças a serem tratadas.

Duas razões são comumente dadas para justificar a condução da maioria dos estudos farmacológicos nos homens. Primeiro, a mudança dos ciclos hormonais nas mulheres pode causar maior dificuldade no controle e na interpretação. Segundo, em razão das novas drogas, preocupações sobre gravidez ainda não detectada e consequentes efeitos teratogênicos têm desencorajado o recrutamento das mulheres.

A sub-representação das mulheres nas pesquisas de medicamentos está mudando. O FDA agora requer informações sobre a segurança e os efeitos colaterais nas mulheres, sobre os efeitos durante o ciclo menstrual e a menopausa e a influência das drogas nas interações medicamentosas com anticoncepcionais orais.

Estudos indicam que existem diferenças significativas de respostas aos medicamentos na mulher, incluindo sedativos-hipnóticos, antidepressivos, antipsicóticos, anticonvulsivantes e bloqueadores beta-adrenérgicos. Em 1992, o FDA verificou que as mulheres têm uma maior frequência de reações adversas às drogas que os homens.

Outros estudos sugerem que a eficácia de muitas drogas pode ser diferente nas mulheres. Por exemplo, mulheres precisam de doses menores de neurolépticos para controlar a esquizofrenia que homens. As razões para essas diferenças não são claras, mas o estrogênio pode afetar o *clearance* da droga via sistema citocromo P450 oxidase. Em alguns casos, a farmacocinética das drogas pode mudar durante o ciclo menstrual. Há evidência de que alguns anticonvulsivantes e o lítio podem ser metabolizados mais rapidamente no período pré-menstrual, resultando em exacerbação dos sintomas da doença, aumentando os sintomas de desordens bipolares e aumentando o risco de convulsão.

Atualmente estão ocorrendo muitas mudanças em relação à saúde da mulher, com um grande reconhecimento dos aspectos únicos da saúde e das doenças das mulheres.

ATEROSCLEROSE

As complicações da aterosclerose são a principal causa de morte entre homens e mulheres no Ocidente. A baixa incidência dessas complicações nas mulheres pré-menopausais parece indicar que fatores ligados ao sexo têm papel na prevenção das doenças cardiovasculares e cerebrovasculares aterogênicas. De fato, alguns estudos epidemiológicos apontam os estrógenos como responsáveis pela redução do risco de doença cardiovascular e cerebrovascular em todas as mulheres pós-menopausais. Todavia, o problema é complexo porque outros estudos questionam esse papel dos estrógenos. No entanto, alguns estudos citados a seguir parecem demonstrar que o tratamento hormonal realmente pode diminuir o risco de complicações ateroscleróticas.

Resultados de vários estudos científicos demonstraram que o tratamento de reposição hormonal com valerato de estradiol isolado ou associado ao levonorgestrel preveniu a progressão da aterosclerose nas grandes artérias de mulheres pós-menopausais.

As alterações lipídicas e lipoproteicas ligadas à deficiência hormonal têm sido identificadas como componentes de um conjunto de distúrbios metabólicos em que a resistência à insulina parece ter um papel central. As mulheres pós-menopausais exibem muitas características metabólicas da síndrome da resistência à insulina, que podem contribuir para o aumento do risco de doença cardíaca coronariana. O tratamento de reposição hormonal pode corrigir algumas dessas alterações metabólicas, tanto direta como indiretamente, beneficiando o sistema cardiovascular. Esse tratamento também apresenta efeitos diretos sobre o coração e os vasos sanguíneos, parcialmente pela melhora da função endotelial. Esses benefícios do tratamento de reposição hormonal ocorrem em todas as vias de administração dos hormônios.

Atualmente, a literatura especializada já não mais endossa a antiga noção de que o tratamento progestagênico adjuvante diminui os benefícios do tratamento estrogênico nas mulheres pós-menopausais em relação a todos os parâmetros cardiovasculares. De fato, estrógenos e acetato de medroxiprogesterona atuam sinergicamente no sentido de produzir pares lipoproteicos antiateroscleróticos mais benéficos do que os estrógenos isoladamente. A combinação estradiol e levonorgestrel esteve associada com a redução dos níveis de triglicérides, de colesterol total, apo B e lipoproteína (a).

De acordo com a EMS, a adição de certos progestágenos pode determinar efeitos metabólicos indesejados, mas dados epidemiológicos iniciais não indicam que os progestágenos em baixas doses terapêuticas impedem os efeitos cardiovasculares benéficos dos estrógenos.

Estudos populacionais reconhecidamente estão sujeitos a erros de sistematização por causa da seleção e da adesão ao tratamento. Todavia, um grande número de estudos epidemiológicos, de diferentes desenhos, indica uniformemente o tratamento de reposição hormonal como protetor contra a doença cardíaca coronariana tanto em mulheres saudáveis como em mulheres com risco estabelecido dessa doença.

Apesar de existirem evidências epidemiológicas suficientes para considerar o tratamento de reposição hormonal como agente de prevenção primária e secundária da doença cardíaca coronariana, deve-se reconhecer que os testes clínicos ainda devem ser reformulados de modo randomizado para que essa conclusão seja considerada válida. Entrementes, é mais prudente considerar o tratamento de reposição hormonal como formalmente indicado na prevenção secundária dos eventos cardiovasculares.

OSTEOPOROSE

É um estado clínico em que há diminuição da relação entre a massa óssea e o seu volume. A incidência de fraturas osteoporóticas na maior idade tem aumentado bastante durante as últimas décadas, tornando a osteoporose um importante problema sanitário e econômico. Os principais fatores de risco da osteoporose estão associados ao sexo feminino, à idade e à perda da função ovariana. Ela pode ser prevenida e tratada por meio do tratamento de reposição hormonal, que também parece diminuir o risco de fraturas. De acordo com Cosman et al., o estrogênio protege o esqueleto de modo geral, particularmente a coluna lombar e a porção próxima do antebraço.

Os estrógenos são as drogas de escolha para prevenir osteoporose e fraturas relacionadas após a menopausa. Desde que a dose seja adequada, a via de administração não é importante. Alguns progestágenos podem ajudar a preservar a massa óssea. Os andrógenos também exercem um papel importante na conservação da densidade mineral óssea.

Estrógenos também são eficazes em mulheres idosas com osteoporose. No entanto, há poucas evidências de que os estrógenos tenham qualquer efeito benéfico em pacientes com osteoartrite.

É importante frisar que mulheres de todas as idades devem tomar cálcio e vitamina D em doses adequadas.

SAÚDE MENTAL E SEXUAL

Receptores estrogênicos e progestagênicos são encontrados em várias áreas do cérebro mediando as ações genômicas. Além disso, ambos os hormônios têm efeitos não genômicos.

Estrógenos estimulam o crescimento dos processos neuronais e conexões sinápticas com efeitos positivos sobre tamanho, número, conectividade, volume e plasticidade dos neurônios.

A menopausa está associada a uma redução do conteúdo central e da atividade de certos neurotransmissores e neuropéptides. Essa carência pode ser melhorada pela administração de estrógenos, enquanto a administração de progestágenos tem diferentes efeitos sobre as modificações mediadas pelos estrógenos.

Há evidências de que o tratamento de reposição hormonal influencia a vigília, a função cognitiva, o comportamento afetivo e sexual, a memória, a atividade motora, a percepção da dor e o bem-estar. Assim, o tratamento de reposição hormonal parece ter um efeito tônico mental clinicamente evidente, que é um substituto mais fisiológico dos tranquilizantes e antidepressivos ainda utilizados em demasia durante o climatério.

A demência do tipo Alzheimer constitui-se, na atualidade, em problema maior de saúde. Os estudos epidemiológicos têm mostrado uma redução da incidência desse tipo de demência em pacientes pós-menopausais sob tratamento de reposição hormonal. De fato, segundo Ming-Xin et al., o uso de estrógenos em mulheres pós-menopausais pode retardar o início e diminuir o risco de doença de Alzheimer. Estudos prospectivos são necessários para estabelecer a dose e a duração do tratamento estrogênico para dispensar esse benefício e avaliar sua segurança em mulheres pós-menopausais mais idosas.

Distúrbios mentais, como de afetividade e ansiedade, não são causados primariamente pela deficiência de hormônios sexuais, nem esses hormônios podem ser empregados como tratamento primário desses distúrbios. Outros fatores, por exemplo, psicossociais e ambientais, podem contribuir para a patogenia de distúrbios psicológicos da mulher menopausal.

Essa postura é importante, pois nos anos 1970 pesquisadores concluíram que as mulheres não ficavam mais depressivas durante a transição menopausal do que em outras fases da vida. Em 1980, o diagnóstico psiquiátrico de melancolia involutiva foi excluído da terceira edição do *Manual Diagnóstico e Estatístico*.

Em 1990, ressurgiu o interesse pelos estrógenos, dadas as suas possíveis propriedades psicoativas, preconizando-se que eles deveriam ser utilizados como tratamento de escolha para a depressão menopausal e que poderiam oferecer um bônus adicional no sentido de melhorar o humor ou aumentar a sensação de bem-estar em mulheres saudáveis, não deprimidas.

Entretanto, os estudos não demonstraram evidências conclusivas de que o tratamento de reposição hormonal tem melhor efeito sobre a depressão em mulheres menopausais do que um efeito placebo.

Os estrógenos protegeriam os neurônios hipocampais contra a agressão dos glicocorticoides em condições de estresse, melhorando as condições da memória dependente da atividade hipocampal. A responsividade alterada ao cortisol em condições de estresse agudo ou crônico pode, segundo Lupien

et al., explicar a gênese dos déficits de memória nas populações de indivíduos idosos.

CÂNCERES HORMÔNIO-DEPENDENTES

Mais de 40% de todos os novos cânceres diagnosticados nas mulheres parecem ser hormônio-relacionados. Por isso, a relação entre o tratamento de reposição hormonal e o câncer é extremamente importante. Até agora as evidências epidemiológicas relacionadas aos cânceres hormônio-dependentes são razoavelmente seguras.

O efeito global do tratamento de reposição hormonal em relação ao prolongamento e à qualidade de vida é benéfico quando se levam em consideração os efeitos do tratamento sobre a doença vascular e a osteoporose. Esse raciocínio também é válido para mulheres que sofrem de sintomas menopausais. Essas considerações devem dirigir o aconselhamento e o tratamento de mulheres pós-menopausais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chetkowski RH, et al. Biologic effects of transdermal estradiol. New Engl J Med. 1986;314:1615-18.
2. Cosman F, et al. Postmenopausal osteoporosis – patient choices and outcomes. Maturitas. 1995;22:137-43.
3. Edozien GY, et al. The use of HRT in women with acute myocardial infarction – an audit of current practice. Br J Obstet Gynecol. 1997;104:1322-4.
4. European Menopause Society. European consensus development conference on menopause. Human Reprod. 1996;11:975-9.
5. Falkeborn M, et al. The risk of acute myocardial infarction after oestrogen and oestrogen-progestogen replacement. Br J Obstet Gynaecol. 1992;99:821-8.
6. Gelfand MM. Quality of life issues in the management of the menopause. In: Women's Health Today: The Proceedings of the XIV World Congress of Gynecology and Obstetrics. Montreal, September 1994, DR Popkin, U Peddle. New York: The Parthenon Publishing Group Inc; 1994. p. 271-90.
7. Glusa E, et al. Mechanisms of relaxation of rat aorta in response to progesterone and synthetic progestins. Maturitas. 1997;28:181-91.
8. Halbe HW, et al. Hormônios e doenças cerebrais. Sinopse Ginecol Obstet. 1998;1:15--6.

9. Halbe HW, Ramos LO, Sakamoto LC, Pinotti JA. Indicações do tratamento de reposição hormonal. São Paulo: 1º Congresso Paulista de Geriatria e Gerontologia – GERP'98 – Consensos e Recomendações; 1998.
10. Hunter MS. The effects of estrogen therapy on mood and well-being. In: 7th International Congress on the Menopause. Stockholm, Berg G, Hammar M. New York: The Parthenon Publishing Group Inc.; 1993. p. 177-84.
11. Lee RB, et al. Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma. Gynecol Oncol. 1990;36:189-91.
12. Lindsay R, Thome J. Estrogen treatment of patients with established postmenopausal osteoporosis. Obstet Gynecol. 1990;76:290-5.
13. Lupien SJ, et al. Stress-induced declarative memory empairment in healthy elderly subjects – relationship to cortisol reactivity. J Clin Endocrinol Metabol. 1997;82:2070-5.
14. Maziere C, et al. Oestrogens inhibit cooper and cell-intermediated modification of low density lipoprotein. Atherosclerosis. 1991;89:175-82.
15. Metka M. Ovanalhormone und Osteoporoseprophylaxe. Gynakologe. 1997;30:653-9.
16. Ming-Xin T, et al. Effect of ostrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. Lancet. 1996;348:429-32.
17. Nabulsi AA, et al. Association of hormone replacement therapy with various cardiovascular factors in postmenopausal women. N Engl J Med. 1993;328:1069-75.
18. Ohkura T, et al. An open trial of estrogen therapy for dementia of the Alzheimer type in women. In: Berg G, Hammar M (eds.). The modern management of menopause: a perspective for the 21st century. Carnforth, UK: Partheron; 1994. p. 315-33.
19. Pansini F, et al. Influence of spontaneous and surgical menopause on atherogenic metabolic risk. Maturitas. 1993;17:181-90.
20. Punnonen RH, et al. Combined oestrogen-progestin replacement therapy prevents atherosclerosis in postmenopausal women. Maturitas. 1995;21:179-87.
21. Samsioe G. Urogenital aging and the rationale for low dose estrogen replacement therapy. In: Popkin DR, Peddle LT (eds.). Women's Health Today: The Proceedings of the XIV World Congress of Gynecology and Obstetrics. Montreal, September 1994. New York: The Parthenon Publishing Group Inc; 1994. p. 291-6.
22. Toupe D, Mishell Jr DR. Contraindications to hormone replacement. In: Treatment of the postmenopausal woman – basic and clinical aspects. Lobo R. New York: Raven Press Ltd; 1994. p. 415-8.
23. Tuppurainen M, et al. Osteoporosis risk factors, gynaecological history and fractures in perimenopausal women – the results of the baseline postal inquiry of the Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study. Maturitas. 1993;17:89-100.
24. Ulmsten U. On urogenital ageing. Maturitas. 1995;21:163-9.
25. Wagner JD, et al. Oestrogen and progesterone replacement therapy reduces low-density lipoprotein accumulation in the coronary arteries of surgically postmenopausal cynomolgus monkeys. J Clin Invest. 1991;88:1995-2002.
26. Walsh BW, et al. Effects of postmenopausal oestrogen replacement on the concentration and metabolism of plasma lipoproteins. N Engl J Med. 1991;325:1196-241.
27. Wehba S, et al. Estrogênios e seus receptores: farmacologia, indicações e contra-indicações. In: Pinotti JA, et al. Menopausal. São Paulo: Roca; 1995. p. 287-94.
28. Witteman JCM, et al. Aortic calcified plaques and cardiovascular disease. Am J Cardiol. 1990;66:1060-4.

CAPÍTULO 24

Paciente gestante

INTRODUÇÃO

A gravidez é um estado fisiológico e todas as transformações que se observam nos diferentes órgãos, dentro de certos limites, não provocam perturbações ao organismo da gestante e regridem espontaneamente para voltar aos valores normais durante o puerpério.

O acompanhamento farmacêutico clínico de gestantes tem grande importância, pois o uso de medicamentos durante as várias fases da gravidez não é raro, e as alterações farmacocinéticas da mãe e a possível passagem das drogas pela placenta, com efeitos teratogênicos, podem complicar o bom andamento do estado gestacional clínico da gestante.

Além disso, as diferentes doenças que podem complicar a gravidez têm características clínicas e patológicas fundamentalmente iguais aos mesmos estados patológicos fora da gravidez e diferenciam-se somente em relação às medidas terapêuticas, que estão condicionadas e limitadas pela presença do novo ser em vias de crescimento.

Assim, ao prescrever um fármaco a uma grávida, o que para ela é efeito terapêutico pode ser efeito secundário ou tóxico para o embrião/feto. Como é do conhecimento geral, no útero gravídico o feto flutua no líquido amniótico e é envolvido por uma membrana – a placenta – que já deixou de ser considerada uma barreira que defende o feto da agressão de substâncias exógenas.

À exceção de substâncias de alto peso molecular ou muito ionizadas, que não atravessam a placenta, podemos dizer que todos os fármacos atingem

o feto, correndo-se sempre algum risco de efeitos colaterais. Portanto, temos de considerar sempre o sistema "mãe-placenta-feto".

A placenta não é só local de passagem e de trocas. Ela tem função ativa e metabólica, pois é muito rica em enzimas de hidroxilação, redução e hidrólise, intervindo assim na biotransformação dos fármacos. Estes atravessam a placenta por difusão simples facilitada, transporte ativo, pinocitose ou travessia de metabólitos, após conversão pela própria placenta.

A maioria passa por difusão simples, dependendo portanto das suas características de:

- Lipossolubilidade: quanto mais lipossolúvel, mais se difunde.
- Grau de ionização: só passa a fração não ionizada.
- Peso molecular: aqueles com peso molecular menor que 500-600 daltons atravessam facilmente.
- Perfusão sanguínea da placenta.
- Espessura do epitélio trofoblástico: diminui ao longo da gravidez.

ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS NA GRAVIDEZ

Hormônios

Entre todas as alterações que ocorrem no corpo feminino durante a gravidez, as variações nos níveis hormonais são as que mais contribuem para caracterizar esta fase.

Progesterona

Durante a gestação, a progesterona é secretada pelo corpo lúteo do ovário e também pela placenta. Nos primeiros 60 dias de gestação, o corpo lúteo é fundamental para a secreção de progesterona. A partir dessa data, a placenta passa a produzir progesterona gradativamente, atingindo seu nível máximo no momento do parto.

A progesterona diminui a excitabilidade da fibra muscular uterina, além de aumentar a vascularização do corpo e colo uterinos. Possui um efeito termogenético, induzindo a elevação da temperatura corporal até a metade da gestação, voltando posteriormente à normalidade.

Estrógenos

Normalmente são produzidos pelos folículos ovarianos e, durante a gestação, também pelas células sinciciais do trofoblasto. No início da gestação, os seus níveis plasmáticos são baixos, mas depois da 12ª semana elevam-se gradativamente até um valor máximo nas últimas semanas de gravidez. Na fase inicial, a produção ovariana é grande, enquanto a partir dos 60 dias predomina a produção placentária.

Os estrógenos agem sobre o crescimento e a excitabilidade uterina, provocando aumento de vascularização, hipertrofia e hiperplasia das fibras musculares miometriais. As ações dos estrógenos sobre os órgãos estrógeno-dependentes são quase sempre sinérgicas com as da progesterona. O estriol, estrógeno predominante durante a gravidez, exerce uma ação antagônica sobre a ação da progesterona. Aumenta a espessura e a vascularização do epitélio vaginal e da mucosa cervical, além de amolecer o cérvix uterino.

Juntamente com a progesterona, os estrógenos são os hormônios mais importantes para o desenvolvimento dos ductos (estrógeno) e do sistema lóbulo-alveolar (progesterona) da glândula mamária. Os mamilos aumentam de tamanho e de mobilidade pela ação estrogênica.

Por conta de sua ação sobre o tecido conjuntivo, eles permitem sua maior distensibilidade. Assim, o colo uterino distende-se facilmente durante a gravidez, o que fora deste período não acontece. Eles determinam também retenção de água no tecido conjuntivo, provocando retenção de água pela pele.

Os estrógenos promovem aumento do volume do líquido extracelular e retenção de sódio e de água no túbulo renal. A leucocitose da gestação é provocada pelos estrógenos, que também alteram as proteínas plasmáticas e os fatores de coagulação.

Gonadotrofina coriônica (HCG)

É uma glicoproteína semelhante ao LH adeno-hipofisário, produzida pelas células do citotrofoblasto placentário, tendo papel importante na manutenção do corpo lúteo gravídico. Os seus níveis plasmáticos podem ser detectados até 10 dias após a ovulação e atingem valores de 600 a 1.000 UI/mL de soro por grama de tecido placentário, entre 60 e 90 dias de gestação, após os quais decrescem muito.

A HCG tem importante função luteotrófica. O pico de secreção de HCG se dá em torno do 60º dia da gestação, quando o corpo lúteo deixa de exercer um papel importante na manutenção da gravidez. Além de sua ação

luteotrófica na mãe, ela exerce ação adrenocorticotrófica na adrenal do feto. Quando existe uma necessidade de estrógenos, há um aumento na secreção de HCG.

Hormônios hipofisários

A hipófise aumenta de tamanho durante a gravidez. A média do peso hipofisário adulto está em torno de 0,4 a 0,6 g, mas durante a gravidez atinge 0,8 g, provavelmente em razão do aumento do número e tamanho de células.

O LH e o FSH estão, durante a gravidez, nos níveis superiores da sua normalidade. Sua determinação durante a gestação é complicada pela presença elevada de HCG na circulação, que provoca reações imunológicas cruzadas com as gonadotrofinas hipofisárias.

Os níveis de cortisol elevam-se durante a gestação, provavelmente por conta do ACTH hipofisário. Esse hormônio é encontrado na placenta, talvez em decorrência de sua concentração nesse tecido, e não porque seja aí produzido.

Na gestação ocorrem modificações de pigmentação da pele da gestante decorrentes do MSH hipofisário: a aréola dos mamilos e a linha negra escurecem, os nervos tornam-se mais pigmentados e aparece a máscara gravídica (cloasma).

Função tireoidiana

A função tireoidiana encontra-se aumentada durante a gestação. Como os níveis plasmáticos de TSH hipofisário estão normais, provavelmente o aumento da função tireoidiana se deva à secreção de TSH pela placenta.

Postura e deambulação

Por causa da distensão abdominal e das mamas desenvolvidas, o centro de gravidade se desloca para a frente, fazendo com que a mulher adote uma postura involuntária (lordose da coluna lombar), além de aumentar a base de sustentação (afastando os pés).

Adaptação cardiovascular

O consumo de oxigênio eleva-se (15 a 25%) e há um aumento do volume de líquido extracelular. O volume sanguíneo da mulher se eleva em 40%.

Isso possibilita à gestante maior resistência às perdas sanguíneas que ocorrerem durante o trabalho de parto.

Os estrógenos, por estimularem a síntese de angiotensinogênio e, juntamente com a progesterona, elevarem a síntese de renina, conduzem a um aumento da produção de angiotensina II (A-II), potente vasoconstritor. Entretanto, na gravidez, apesar da elevação do volume sanguíneo e da produção de angiotensina II, não se verifica elevação da pressão arterial pelo fato de o aparelho circulatório da grávida tornar-se menos sensível à ação da angiotensina II. Essa adaptação talvez se deva à maior liberação de prostaglandinas, pois quando se administra à mulher grávida inibidor da prostaglandina sintetase verifica-se o desaparecimento da diminuição da sensibilidade do aparelho circulatório à A-II.

Como o volume plasmático eleva-se mais que os elementos globulares, há anemia e queda relativa da hemoglobina, caindo o hematócrito e a viscosidade sanguínea. Há aumento da taxa de glóbulos brancos (leucocitose).

O débito cardíaco cresce durante o segundo trimestre para encontrar o consumo crescente de oxigênio, que aumenta 20%. Ultrapassa 50% de aumento durante o trabalho de parto, permanecendo elevado até o terceiro dia pós-parto.

Há aumento da frequência cardíaca e diminuição da pressão diastólica e da resistência vascular periférica, como já foi dito anteriormente.

O útero em crescimento recebe 20% do débito cardíaco. O aumento de volume uterino, porém, causa compressão da veia cava inferior e da artéria aorta, resultando em hipotensão para a gestante. Para prevenir a compressão aortocaval, a gestante não deve dormir ou deitar-se de barriga para cima.

Adaptação respiratória

A expansão do útero grávido desloca o diafragma, diminuindo a capacidade residual funcional (quantidade de ar que permanece nos pulmões ao final da expiração).

A capacidade vital (quantidade máxima de ar que pode ser expelido dos pulmões após enchê-los ao máximo e expirar ao máximo) e a capacidade inspiratória (quantidade de ar que se pode inspirar, começando do nível expiratório normal e distendendo os pulmões ao máximo) permanecem inalteradas por conta de um aumento do diâmetro torácico anteroposterior. Há um aumento de cerca de 40% no volume corrente (volume de ar inspi-

rado ou expirado a cada incursão normal) e de 15% na frequência respiratória, resultando em aumento de 70% na ventilação alveolar. Esse aumento na ventilação alveolar parece ser estimulado pelos níveis elevados de progesterona.

O aumento da ventilação alveolar produz alcalose respiratória com excreção renal compensatória de bicarbonato e correção do pH.

Alterações gastrintestinais

Os níveis elevados de progesterona diminuem a mobilidade gástrica e a absorção alimentar, havendo menor tensão do esfíncter esofágico.

A secreção placentária de gastrina produz um aumento do volume e da acidez gástrica. O alargamento do útero aumenta a pressão intragástrica e o ângulo gastroesofágico diminui.

Alterações na função renal

Há um aumento do fluxo renal plasmático, que atinge 80% no meio do segundo trimestre, diminuindo progressivamente. A taxa de filtração glomerular aumenta 50% acima do normal na 16ª semana de gestação e permanece alta até o parto, levando a um aumento de creatina.

A glicosúria, altas taxas de glicose na urina, se deve ao aumento na taxa de filtração glomerular.

A progesterona irá causar dilatação dos cálices renais, provocando aumento da incidência de infecções do trato urinário.

Alterações na função hepática

O fluxo sanguíneo hepático fica inalterado, mas o teste de função hepática pode estar ligeiramente anormal. A colinesterase plasmática está ligeiramente diminuída.

Alterações hematológicas

O aumento do volume de plasma excede o de células vermelhas, resultando em diminuição da viscosidade sanguínea e anemia relativa.

Os fatores de coagulação I, VII, X e XII são aumentados e proporcionam à gravidez um "estado hipercoagulável" como uma proteção à gestante contra sangramentos durante o parto.

Alterações farmacocinéticas

Tendo em vista essas diversas alterações fisiológicas da gravidez, podemos dizer que a resposta farmacológica e os comportamentos farmacocinéticos da maior parte dos medicamentos podem ser alterados.

Absorção

Ao longo da gravidez, a absorção gastrintestinal dos fármacos está alterada em razão do pH gástrico elevado, o que modifica o grau de ionização e a solubilidade de muitos fármacos, o retardamento do esvaziamento gástrico e a redução da motilidade intestinal.

Distribuição

A distribuição dos fármacos no organismo depende da ligação às proteínas plasmáticas e do teor hídrico dos diferentes compartimentos. Durante a gravidez, verifica-se uma redução da concentração proteica plasmática, especialmente de albumina, aumentando assim a fração livre de fármacos altamente ligados às proteínas, o que conduz a alterações na sua biodisponibilidade. O aumento da água corporal também condiciona a distribuição dos fármacos hidrossolúveis.

Metabolismo

A capacidade de metabolização pelas enzimas microssomais hepáticas está diminuída na gravidez, o que leva a um efeito hepatotóxico de muitos fármacos como rifampicina, tetraciclinas e alfametildopa.

TERATOGÊNESE E PERFIL DAS DROGAS MAIS EMPREGADAS DURANTE A GRAVIDEZ

O uso de medicamentos durante a gravidez requer uma série de cuidados e precauções pelas mudanças fisiológicas e farmacocinéticas próprias do período, que acarretam alterações na absorção, concentração e distribuição

das drogas. Deve-se estar atento e considerar determinados transtornos que, se não medicados, podem trazer piores consequências para a mãe e/ou o feto. A gravidez é, portanto, um estado fisiológico em que o binômio risco/benefício alcança sua máxima dimensão.

Os possíveis danos da administração de um medicamento à mulher grávida e ao feto estão sujeitos a um grande número de variáveis, algumas descritas no Quadro 24.1.

Teratogenicidade

O termo teratogênese é utilizado para especificar a produção de malformações estruturais grosseiras durante o desenvolvimento fetal, em oposição a outros tipos de lesão fetal induzidas por fármacos, como retardo mental, displasia, bócio associado ao iodo, entre outros.

Em 1920 descobriu-se que a irradiação X durante a gestação era capaz de causar malformações ou óbitos fetais; em 1940 foi reconhecida a importância da infecção por rubéola. Entretanto, somente a partir de 1960 os fármacos passaram a ser considerados teratogênicos. A partir da experiência da talidomida, que antes da liberação para o comércio foi submetida apenas a estudos de toxicidades agudas, as drogas novas passaram a ser submetidas também a estudos de toxicidade crônica e teratogênicos. É importante notar que a talidomida foi lançada como hipnótico e sedativo, com a característica especial de ser extremamente segura nos casos de superdosagem, recomendada inclusive para uso específico em gestantes.

Quadro 24.1 Fatores que interferem nos possíveis danos causados ao sistema mãe-feto

1. Natureza do fármaco administrado O potencial intrínseco de uma droga ser ou não prejudicial à mãe e/ou ao feto.
2. Frequência da administração Os efeitos esperados de uma mesma droga não são idênticos se ela for administrada de forma esporádica, periódica ou contínua.
3. Momento da administração As consequências da administração de determinada droga podem ser diferentes caso ela seja usada no primeiro, segundo ou terceiro trimestre da gravidez.
4. Fase da gravidez No primeiro trimestre, quando se desenvolve e diferencia a maioria dos órgãos e sistemas fetais, haverá uma exacerbação dos fenômenos proliferativos, sendo portanto um período extremamente suscetível a alterações induzidas por drogas. Assim, uma ação negativa neste período vai produzir paralisação e/ou deformidade do órgão que estiver se formando no momento.

Atualmente os estudos de teratogenicidade são realizados em uma espécie roedora (rato ou camundongo) e outra não roedora (coelho), entretanto não existem modelos *in vitro* (culturas de células, órgãos ou embriões integrais) que reproduzam com segurança a teratogênese *in vivo*.

Fármacos com teratogenicidade estabelecida e bastante conhecida compreendem derivados de vitamina A (retinoides), metotrexato e fenitoína. Nestes dois últimos exemplos a teratogenicidade está relacionada à inibição da síntese de DNA em razão dos seus efeitos no metabolismo de folatos. Portanto, a administração de folatos durante o período gestacional tem um papel muito importante com o objetivo de reduzir as malformações espontâneas e induzidas por drogas.

Descreveremos a seguir alguns fármacos com importância clínica e teratogenicidade comprovada.

Talidomida

A talidomida é a única droga que produz em doses clínicas modestas quase 100% de crianças malformadas. Apesar de estudos intensivos, seu mecanismo de ação continua a ser mal compreendido. Seu uso é permitido no Brasil, entretanto sob rigoroso controle da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, por meio da Portaria 344/98 (lista C3).

Fármacos citotóxicos

Muitos agentes alquilantes (p. ex., clorambucil e ciclofosfamida) e antimetabólitos (p. ex., azatioprina e mercaptopurina) podem causar malformações quando utilizados no início da gestação, mas em geral conduzem ao abortamento. Os antagonistas do folato (p. ex., metotrexato) produzem uma incidência muito maior de malformações importantes.

Fármacos retinoides

O etretinato, derivado da vitamina A, apresenta efeitos acentuados sobre a diferenciação epidérmica, sendo um teratógeno conhecido e com elevada proporção de anormalidades graves em fetos expostos. É utilizado por dermatologistas no tratamento de psoríase e outras doenças cutâneas. Acumula-se na gordura subcutânea, tendo eliminação bastante lenta e com níveis sanguíneos persistentes por longos períodos. Seu uso é permitido no Brasil sob estreito controle da Anvisa (Portaria 344/98, lista C2), sendo aconselhada a adoção de medidas contraceptivas em pacientes do sexo feminino.

Metais pesados

Neste grupo de drogas, o chumbo, o cádmio e o mercúrio são comprovadamente teratogênicos. Tais compostos inativam muitas enzimas por formar ligações covalentes com a sulfidrila e outros grupamentos, resultando em distúrbios do desenvolvimento cerebral (paralisia cerebral e retardo mental), com frequente microcefalia.

Drogas anticonvulsivantes

As malformações congênitas são duas a três vezes mais frequentes em bebês nascidos de mães epilépticas comparativamente a mães normais. Existem evidências de que isto se associe ao uso de anticonvulsivantes mais do que à própria epilepsia. As drogas implicadas incluem fenitoína (fenda palatina/lábio leporino), valproato (defeitos do tubo neural) e carbamazepina (espinha bífida e malformações na uretra masculina).

Varfarina

Associa-se a administração de varfarina no primeiro trimestre à hipoplasia nasal e a várias anormalidades do sistema nervoso central, que afetam em torno de 25% dos bebês. No último trimestre a varfarina não pode ser utilizada em virtude do risco de hemorragia intracraniana no bebê durante o parto.

Antieméticos

Os antieméticos têm sido amplamente utilizados no tratamento do enjoo matinal no início da gravidez, sendo alguns deles teratogênicos em animais. Os resultados de levantamentos em seres humanos são inconclusivos e não fornecem evidências nítidas de teratogenicidade. Não obstante, é prudente evitar a utilização dessas drogas na gestante quando possível.

CLASSIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS QUANTO AO RISCO NA GESTAÇÃO

Nos Estados Unidos, a Food and Drug Administration (FDA) classifica os fármacos quanto aos efeitos na gestação em categorias A, B, C, D e X. Essa classificação foi feita para auxiliar o clínico na escolha terapêutica mais adequada para uma gestante. A Sociedade de Teratologia propõe que essa classificação seja fornecida com informações detalhadas que resumam e

interpretem os dados disponíveis a respeito da toxicidade reprodutiva e da estimativa de risco teratogênico potencial de cada medicamento.

Anestésicos inalatórios

Endofluorano: categoria B.
Metoxifluorano: categoria C.

Quadro 24.2 Categorias de risco para o uso de drogas na gestação (FDA)

Categoria	Tipo de risco
A	Estudos controlados em mulheres não demonstraram risco no primeiro trimestre. Estudos bem controlados em gestantes não evidenciaram risco para o feto.
B	Estudos de reprodução em animais não demonstraram riscos para o feto, embora não se tenham realizado estudos adequados e bem controlados em grávidas.
C	Estudos de reprodução em animais demonstraram efeitos adversos no feto. Embora não se tenham realizado estudos adequados e bem controlados em humanos, os benefícios potenciais podem justificar o uso destes medicamentos em gestantes, apesar dos riscos potenciais.
D	Há evidências positivas de risco fetal, mas o benefício do uso por mulheres grávidas pode ser justificado.
X	Contraindicado na gestação. Estudos em animais e humanos demonstraram risco fetal, e o risco do uso sobrepôs-se ao benefício.

Anestésicos intravenosos

Ketamina: categoria B. Apesar de ser capaz de atravessar a placenta, não parece ter efeitos teratogênicos em animais de laboratório. Tem sido amplamente usada em anestesia obstétrica.

Tiopental: categoria C.

Anestésicos locais

Não foram descritos problemas com a **benzocaína, butacaína, butilcaína, cinchocaína, lidocaína** e **tetracaína**, apesar de não terem sido feitos estudos em animais ou humanos.

Tetracaína: categoria C.

Hipnoanalgésicos

Codeína: categoria C e categoria D para efeitos prolongados.

Fentanila: categoria C.

Meperidina: categoria B e categoria D para efeitos prolongados. A meperidina é um dos opiáceos com menor efeito depressor e o preferido em obstetrícia, ainda que só como alternativa em caso de contraindicação de anestesia peridural.

Metadona: categoria B e categoria D para efeitos prolongados. O medicamento de eleição no tratamento de toxicomanias durante a gravidez.

Naloxona: categoria B; apesar de ser considerado o tratamento de eleição *ex utero* na depressão respiratória induzida por narcóticos, não deve ser administrada a grávidas para diagnosticar uma possível dependência de narcóticos, pois pode desencadear síndrome de abstinência fetal.

Anti-inflamatórios não esteroidais

Ácido acetilsalicílico e salicilatos: categorias C e D para tratamentos prolongados no terceiro trimestre da gravidez e antes do parto. Os salicilatos atravessam a placenta humana, podendo acumular-se no feto por conta da maior capacidade de ligação às proteínas plasmáticas fetais. Seu uso prolongado na gravidez tem sido associado a redução de peso, prolongamento da gestação e hemorragias maternas maciças, o que resulta em aumento da mortalidade perinatal. Assim, não se recomenda o seu uso no último trimestre da gravidez, especialmente nos dias próximos do parto. O ácido acetilsalicílico é utilizado com êxito e inocuidade durante os dois primeiros trimestres da gravidez, na dose de 325 mg/dia, na prevenção da trombose placentária em grávidas com história predisponente.

Cetoprofeno: categorias B e D no terceiro trimestre.

Fenilbutazona: categorias C e D no terceiro trimestre. Casos isolados de redução das extremidades, defeitos da parede abdominal, fissura palatina e defeitos no diafragma. Geralmente seu uso não é recomendado na gravidez.

Ibuprofeno: categorias B e D no terceiro trimestre.

Paracetamol: categoria B. Apresenta peculiaridade que se torna notável quando usado na gravidez: é fraco inibidor da síntese de prostaglandina e com isso é tido como a droga de escolha para uso na gravidez. É excretado

no leite materno, sem no entanto trazer problemas para a criança. Sua dose terapêutica recomendada é de 350 a 650 mg a cada 4 horas.

Anticonvulsivantes

A maioria dos antiepilépticos disponíveis tem sido associada, em maior ou menor grau, com o aumento da incidência de malformações congênitas em animais e também em seres humanos. Apesar disso, os riscos deste uso estão bem abaixo dos que correria uma grávida em crise epiléptica por falta de medicação. Seu uso em grávidas é aceito sob rigoroso controle.

Ácido valproico: categoria D. Aumento da incidência de defeitos específicos do tubo neural, com produção de espinha bífida em 1 a 2% dos fetos expostos.

Carbamazepina: categoria C. Atravessa a placenta, alcançando níveis fetais semelhantes aos maternos. O risco de malformações é desconhecido, embora tenham sido descritos casos isolados de mielomeningocele e cardiopatia congênita.

Clonazepam: categoria C. Teratogênico em alguns animais.

Fenobarbital: categoria D. Pode produzir depressão respiratória fetal e hipotensão materna, com risco de hipóxia fetal. Pode produzir hemorragias neonatais, provavelmente associadas a déficit de vitamina K. Deve-se fazer administração profilática desta vitamina na gestante durante o último mês de gravidez.

Sulfato de magnésio: categoria B. É a droga de eleição na profilaxia das convulsões associadas à pré-eclâmpsia e à toxemia na gravidez. Atravessa a placenta e é capaz de produzir hipotonia e letargia fetal.

Antidepressivos

O emprego de antidepressivos na gravidez é assunto polêmico, embora a tendência seja contraindicá-los em razão dos efeitos embriotóxicos e teratogênicos. Só se admite sua utilização em casos graves de depressão que possam pôr em risco a vida da mãe e/ou do feto. O seu uso logo antes do parto pode produzir em alguns recém-nascidos o aparecimento de alterações cardiovasculares e respiratórias, bem como espasmos musculares e retenção urinária.

Amitriptilina: categoria D. Teratogênica para vários animais. Casos isolados de redução das extremidades e retenção urinária neonatal.

Imipramina: categoria D. Casos isolados de redução das extremidades, defeitos da parede abdominal e do diafragma e fissuras palatinas.

Antidepressivos IMAO: atravessam facilmente a barreira placentária, produzindo hiperexcitabilidade e atraso do crescimento fetal em animais.

Antipsicóticos

Buspirona: categoria B. Não foram observados efeitos teratogênicos em animais com doses até 30 vezes superiores às humanas.

Clorpromazina: categoria C. Seu uso não é recomendável no final da gravidez. Há casos descritos de icterícia, hiper-reflexia e sintomas extrapiramidais neonatais.

Haloperidol: categoria C. Casos isolados de focomelia em recém-nascidos, no entanto seu uso é aceitável em crises psicóticas em grávidas.

Ansiolíticos

O uso de benzodiazepínicos deveria ser evitado na gravidez, pelo menos em tratamentos prolongados, por conta das dúvidas sobre seu potencial teratogênico. Raramente os benefícios obtidos em tratamento prolongado justificam os riscos para o feto.

Seu uso no último trimestre da gravidez pode provocar depressão respiratória, atonia muscular e inclusive síndrome de abstinência neonatal. Seu uso como indutor anestésico em cesarianas pode provocar depressão do SNC fetal. O uso ocasional, em doses moderadas, não apresenta riscos.

Clordiazepóxido: categoria D. Casos isolados de deficiência mental, surdez, microcefalia e atresia duodenal.

Diazepam: categoria D. Casos isolados de lábio leporino, fissura palatina, cardiopatias, estenose pilórica e malformações das extremidades. Estudos mais modernos não confirmam essas observações.

Lorazepam: categoria D.

Anticolinérgicos

Escopolamina: categoria C. Seu uso por via parenteral é contraindicado, já que atravessa facilmente a placenta e pode induzir taquicardia fetal e ocultar desacelerações patológicas da frequência cardíaca fetal.

Betabloqueadores

Atenolol: categoria B. É o betabloqueador de escolha em grávidas. Não foi associado a efeitos bradicárdicos fetais.

Propranolol: categoria C. Casos isolados de retardo do crescimento intrauterino, diminuição do tamanho da placenta, depressão respiratória, hipoglicemia e bradicardia fetais. Seu uso é considerado relativamente seguro na gravidez.

Antidiabéticos orais

Clorpropamida: categoria C. Teratogênica em animais, estados prolongados de hipoglicemia.

Glibenclamida: categoria B.

Insulina: categoria B. É o tratamento de eleição do diabetes na gravidez.

Anti-histamínicos

Difenidramina: categoria C. Associada a possível aumento da incidência de fenda labial e síndrome de abstinência neonatal em doses elevadas.

Prometazina: categoria C. Associada ocasionalmente a icterícia e sintomas extrapiramidais.

Anticoagulantes

Heparina: categoria C. Considerada incapaz de atravessar a placenta por conta de seu elevado peso molecular e carga eletronegativa.

Varfarina: categoria D. Durante o primeiro trimestre da gravidez são observados morte fetal, hemorragias e defeitos do SNC. São capazes de provocar malformações durante o segundo e terceiro trimestres, especialmente no SNC e nos olhos.

Diuréticos

De um modo geral, não se recomenda o uso de diuréticos na gravidez, visto que não são eficazes nem na prevenção nem no tratamento da toxemia gravídica.

Furosemida: categoria C. Foram descritos alguns casos de morte intrauterina em animais. Em humanos, parece acumular-se no feto, mas não foram observados efeitos adversos específicos, sendo seu uso preferível a outros diuréticos de alça.

Clortalidona: categoria D. Transferência placentária escassa.

Hidroclorotiazida: categoria D.

Antiarrítmicos

Amiodarona: categoria C. Atravessa a placenta e é embriotóxica em ratos.

Quinidina: categoria C. É o antiarrítmico de eleição na gravidez. Apesar de atravessar a placenta, alcançando níveis fetais ligeiramente inferiores aos maternos, seu uso é relativamente inócuo.

Anti-hipertensivos

Captopril: categoria C. Não é recomendado na gravidez por ser embriotóxico em várias espécies animais. Em humanos, foram descritos casos isolados de atraso do crescimento intrauterino, *ductus arteriosus*, hipotensão neonatal.

Diltiazem, nifedipina, verapamil: categoria C.

Enalapril: categoria C. A placenta humana possui grandes quantidades de enzimas conservadoras de angiotensina, inibida de forma potente e seletiva pelo enalapril e captopril. Pode desempenhar importante papel na manutenção do suprimento sanguíneo do feto.

Metildopa: categoria C. É o tratamento de eleição na hipertensão crônica na gravidez. No entanto, pode provocar hipotensão neonatal. Estudos clínicos bem controlados com acompanhamento clínico das crianças com até 8 anos de idade mostram a inocuidade do uso de metildopa na gravidez.

Antitussígenos, expectorantes e mucolíticos

Dextrometorfano: categoria C, considerado inócuo na gravidez, é o antitussígeno de eleição na gravidez. Mesmo assim, a função renal deve ser controlada, no sentido de evitarem-se níveis sanguíneos elevados.

Acetilcisteína: categoria B.

Guaifenesina: categoria C.

Antiácidos gástricos

Hidróxidos de alumínio, cálcio e magnésio: categoria C. Possível aumento (dobro) de diversos tipos de anomalias congênitas.

Antidiarreicos

Difenoxilato: categoria C. Considerado inócuo. Foram descritos casos isolados de malformações congênitas, fenda palatina, defeitos cardíacos e ausência de tíbia. Outros estudos mais intensos em grávidas não revelam efeitos dismorfogênicos.

Loperamida: categoria B.

Antieméticos

Metoclopramida: categoria B. Seu uso é aceito na gravidez, pois não existem indícios conclusivos de teratogenicidade em animais nem em humanos. Atravessa a placenta, com concentrações fetais equivalentes a 50% das maternas.

Difenidramina: categoria C. Seu uso foi relacionado com aumento da incidência de fendas labiais.

Antifiséticos ou antiflatulentos

Dimeticona: categoria C. Uso admitido na gravidez, pois não é absorvida no trato digestório.

Antiúlcera péptica

Cimetidina: categoria B. Atravessa a placenta, alcançando concentrações fetais 50% inferiores às maternas.

Famotidina, omeprazol, ranitidina: categoria B.

Laxativos

Ágar: categoria B.

Bisacodil, fenolftaleína: categoria C. Inócuos quando usados isoladamente.

Antineoplásicos

Todos os antineoplásicos são teratogênicos em potencial por conta de seus efeitos citotóxicos diretos. Os antineoplásicos de ação hormonal ou anti-hormonal também podem ser enquadrados nesta categoria.

Antibióticos betalactâmicos

Cefalosporinas: à semelhança das penicilinas, as cefalosporinas apresentam elevado grau de segurança em grávidas. Todas atravessam a placenta humana, alcançando concentrações fetais variáveis (entre 10 e 130% das séricas maternas). Em geral, todas estão na categoria B.

Penicilinas: a maioria das penicilinas é amplamente utilizada em grávidas, com grande margem de segurança para a mulher e o feto. Em geral, todas estão na categoria B.

Antibióticos não betalactâmicos

Aminoglicosídeos

Amicacina: categoria C.

Estreptomicina: categoria D. Atravessa facilmente a placenta. Descritos casos humanos de ototoxicidade neonatal.

Anfenicóis

Cloranfenicol: categoria C. Atravessa a placenta humana, alcançando concentrações fetais equivalentes a 35-80% das maternas.

Macrolídeos

Eritromicina: categoria B. Difusão limitada através da placenta. Seu uso é consideravelmente seguro na gravidez, sendo o tratamento de eleição na gonorreia em grávidas alérgicas às penicilinas. É preferível usá-la na forma de estolato de eritromicina em razão do risco de hepatotoxicidade em tratamentos longos.

Tetraciclinas

Em geral, são contraindicadas na gravidez. Todas atravessam a placenta e depositam-se sobre os ossos e dentes fetais, produzindo descoloração permanente dos dentes, inibição do crescimento ósseo, hérnia inguinal e extremidades hipoplásicas. Em geral, estão todas na categoria D.

Antissépticos urinários

Fenazopiridina: categoria B. Utilizada em algumas gestantes, sem que se observassem manifestações fetais adversas.

Quinolonas

Ácido nalidíxico: categoria B.
Norfloxacina: categoria C.

Trimetoprima e associações

Com sulfametoxazol: categorias C e D no último trimestre da gravidez. Atualmente prefere-se associações mais inócuas por conta da atividade antifolínica da trimetoprima.

Antituberculostáticos

Isoniazida: categoria B. Em associação com o etambutol é o tratamento de eleição na tuberculose em grávidas.

Quimioterápicos antiprotozoários

Metronidazol: categoria B. Difunde-se amplamente através da placenta. Em razão de seus efeitos mutagênicos sobre procariotas, é preferível evitar seu uso durante o primeiro trimestre da gestação.

Clotrimazol: categoria C. Não foram observados efeitos teratogênicos em animais, além de ligeira diminuição da fertilidade. Usado amplamente em humanos, sem nenhum efeito teratogênico.

DADOS DA GRAVIDEZ ÚTEIS AO FARMACÊUTICO

Orientações gerais

A gravidez corresponde a um período de grandes alterações no organismo da mulher. Essas alterações não são necessariamente patológicas. A patologia pode advir de uma negligência da paciente consigo mesma.

É possível uma gestação saudável, desde que a saúde da gestante tenha um acompanhamento regular e não apenas o pré-natal, em que o único atuante é o obstetra, mas também o acompanhamento de outros profissionais, como farmacêuticos, dentistas e nutricionistas, entre outros.

Para ter um bebê saudável, a gestante deve ter um estilo de vida saudável. Algumas recomendações são importantes:

- Iniciar o pré-natal o mais cedo possível, inclusive antes de engravidar.
- Seguir uma dieta balanceada, incluindo suplementos vitamínicos que contenham ácido fólico.
- Fazer exercícios físicos regulares com acompanhamento médico.
- Evitar álcool, cigarro, drogas ilícitas e limitar a cafeína.
- Evitar raios X e saunas.
- Evitar infecções.

A frequência de visitas médicas durante a gravidez normal pode iniciar-se mensalmente até aumentar para uma vez por semana ou mais no final da gravidez.

Em cada visita, o médico ou a enfermeira devem fazer uma série de exames ou testes para avaliar a saúde da mãe e do bebê. Estes testes incluem medida de crescimento do útero, audição dos batimentos cardíacos do bebê, medida da pressão sanguínea e do peso da mãe e checagem de sua urina para evidência de proteína ou açúcar, que podem ser sintomas de complicações.

A mãe deve ser questionada sobre seu estado de saúde e se não sente inchaço nas pernas, no abdome, visão turva ou dores de cabeça incomuns.

Devem ser feitos exames de ultrassonografia e testes genéticos durante a gravidez. Uma boa nutrição é outro ponto fundamental para se ter um bebê saudável. Uma gestante deve consumir cerca de 300 calorias extras por dia, cujo teor deverá ser nutritivo. A gestante necessita de uma dieta balan-

ceada completa, com proteínas, frutas, vegetais e grãos integrais, além de um mínimo de açúcares e gorduras.

Alguns nutrientes são específicos para prover necessidades da mãe ou do bebê: vitaminas do complexo B, por exemplo, são especialmente importantes. Um deles, o folato, ou sua forma sintética, o ácido fólico, pode reduzir o risco de defeitos no cérebro e na espinha dorsal, chamada de tubo neural.

A cada ano, estima-se que 2.500 bebês nasçam com defeitos no tubo neural, sendo o mais comum deles a espinha bífida, em que a espinha não está fechada. Os nervos expostos são danificados, deixando a criança com variados graus de paralisia, incontinência e, algumas vezes, retardo mental.

Levando-se em conta que metade de todas as gravidezes não são planejadas e que os defeitos do tubo neural se desenvolvem nos primeiros 28 dias após a concepção, o US Public Health Service recomenda que toda mulher em idade fértil deveria ingerir 400 μg de ácido fólico por dia. Se toda mulher recebesse essa quantidade diariamente, a incidência de defeitos do tubo neural poderia ser reduzida em 45%.

Com esse objetivo, o FDA exige que todos os produtos farináceos, como pães, bolos e biscoitos, sejam fortificados com ácido fólico extra. Fontes naturais de ácido fólico incluem vegetais verdes, sementes, grãos e frutas cítricas.

O cálcio e o ferro também são especialmente importantes durante a gravidez. Tomando-se uma quantidade suficiente de cálcio pode-se prevenir a perda de densidade óssea da mãe e também possibilitar que o feto use o mineral para o crescimento dos ossos.

Gatos de rua e comida crua podem conter o parasita *Toxoplasma gondii*, que pode causar a toxoplasmose. É raro a gestante apresentar esta infecção, mas caso a tenha o bebê corre sério risco de doença e até morte.

O cigarro deve ser evitado pela gestante e também por outros membros da família, visto que o fumo contribui significativamente para partos de alto risco e baixo peso ao nascer em comparação com bebês de mães não fumantes. Após o nascimento, bebês de mães fumantes apresentam desenvolvimento pulmonar insuficiente, asma e infecções respiratórias, podendo morrer repentinamente da síndrome de morte infantil.

O álcool também deve ser evitado, porque prejudica o desenvolvimento fetal, causa retardo mental e anormalidades faciais nos bebês, uma condição chamada de síndrome alcoólica fetal. O American Institute of Medicine

estima cerca de 12.000 crianças com síndrome alcoólica fetal nascidas nos Estados Unidos por ano. Não se sabe a quantidade de álcool segura durante a gravidez, por isso o US Surgeon General recomenda abstenção total de álcool por gestantes.

Exercícios físicos

Aumentam as evidências médicas que mostram que os exercícios físicos são saudáveis durante a gravidez. Em outubro de 1998, o *American Journal of Public Health* publicou um estudo que mostra que os exercícios são geralmente seguros durante a gravidez, e que mulheres que se exercitam têm seus bebês em melhores condições que aquelas que se exercitam menos ou não realizam nenhuma atividade.

A gestante deve ter um acompanhamento médico para monitorar seus exercícios. O American College of Obstetrics and Gynecology recomenda exercitar-se pelo menos três vezes por semana por 20 minutos cada vez. Os exercícios mais recomendados são caminhadas, natação, bicicleta ergométrica e exercícios aeróbicos.

Orientações nutricionais

Durante a gravidez ocorrem mudanças no organismo, como o aumento do volume e da composição do sangue, bem como alterações no aparelho gastrintestinal, que podem ocasionar náuseas, vômitos, desejos ou aversões.

Também durante esse período o organismo necessita de um valor adicional de energia e nutrientes para suprir as necessidades metabólicas da gestante e do bebê. Esse valor deve ser adequado ao peso pré-gestacional, ao período da gestação e ao nível de atividade física da mulher. Normalmente recomenda-se a ingestão extra de 300 kcal/dia a partir do segundo ou terceiro mês de gravidez. O ganho esperado de peso no final do nono mês é de 9 a 12 kg.

A quantidade de proteínas ingerida também deve ser aumentada, pois ela é necessária para a formação dos tecidos da mãe e da criança. Essa necessidade varia no decorrer da gestação. A partir do primeiro trimestre esses valores devem ser monitorados, tendo como base 4 g de proteínas por kg de peso corporal.

Por conta da maior necessidade de produção de glóbulos vermelhos, do crescimento do feto e da placenta e da formação de tecidos, também devem ser ingeridas quantidades suficientes de vitaminas e minerais.

Para certificar-se de que nada faltará ao bebê, geralmente o médico prescreve um suplemento vitamínico.

Veja a seguir algumas regras gerais para alimentação da gestante:

- Consumir folhas cruas em forma de saladas, temperadas com limão.
- Ingerir pelo menos uma vez ao dia feijão, lentilha, grão-de-bico ou ervilhas.
- Consumir quatro tipos de frutas durante o dia, em forma de suco ou ao natural.
- Ingerir pelo menos 1,5 L de água durante o dia.
- Evitar excessos de gorduras e açúcares.

CARACTERÍSTICAS DA GRAVIDEZ DE ALTO RISCO

As gestações com evolução desfavorável chamam-se genericamente gestações de alto risco. O conceito está intimamente relacionado ao risco fetal, embora possa ser utilizado em relação ao risco materno.

São utilizados como sinônimos expressões como sofrimento fetal crônico, insuficiência placentária ou insuficiência uteroplacentária.

Aproximadamente 10 a 20% das gestações podem ser rotuladas como de alto risco, sendo responsáveis por 50% da mortalidade perinatal. Mais de 2/3 das mortes fetais ocorrem antes do parto, sendo a insuficiência uteroplacentária o principal fator associado a elas.

O acompanhamento das gestações de alto risco demanda recursos mais sofisticados para a avaliação do bem-estar materno e fetal, assim como conhecimentos mais especializados, motivo pelo qual estas gestantes deverão ser orientadas.

Principais causas da gestação de alto risco:

- Pós-maturidade (x 42 semanas)
- Doença hemolítica perinatal
- Toxemia (pré-eclâmpsia)
- Hipertensão essencial

- Nefropatia
- Colagenose
- Diabetes
- Cardiopatia
- Anemia (hemoglobinopatia)
- Pneumopatia
- Hipertireoidismo
- Crescimento intrauterino retardado (CIR)
- História obstétrica de natimorto
- Grávida com idade superior a 40 anos
- Descolamento prematuro da placenta (forma "crônica"), placenta prévia, placenta circunvalada, marginada
- Gravidez gemelar
- Ruptura prematura das membranas ovulares

Diabetes gestacional

Diabetes gestacional é a intolerância aos carboidratos em graus variados de intensidade (diabetes e tolerância diminuída à glicose), diagnosticada pela primeira vez durante a gestação, podendo ou não persistir após o parto.

Os fatores de risco deste tipo de diabetes incluem:

- Histórico familiar de diabetes.
- Histórico de morte fetal ou neonatal.
- Histórico de gravidez com recém-nascidos grandes para a idade gestacional (Gig) ou com mais de 4 kg.
- Histórico de diabetes gestacional.
- Presença de hipertensão ou pré-eclâmpsia.
- Obesidade ou ganho excessivo de peso na gravidez atual.
- Idade superior a 30 anos.
- Macrossomia ou polidrâmnio na gravidez atual.

Hipertensão na gravidez

A hipertensão crônica é a pressão arterial elevada presente e observável antes da gestação ou diagnosticada antes da 20ª semana de gestação. O objetivo do tratamento para mulheres com hipertensão crônica na gestação é

reduzir os riscos em curto prazo da elevação da pressão arterial para a mãe e evitar tratamento que comprometa o bem-estar fetal.

Quando introduzidos antes da gravidez, os diuréticos e a maioria das outras drogas anti-hipertensivas, exceto inibidores da ECA e bloqueadores de receptor de angiotensina II, podem ser mantidos.

A metildopa foi avaliada mais extensamente e, portanto, é recomendada para mulheres cuja hipertensão é diagnosticada pela primeira vez durante a gestação. Os betabloqueadores se compararam favoravelmente à metildopa em relação à eficácia e são considerados seguros na última parte da gravidez; no entanto, seu uso no início da gravidez pode estar associado a retardo do crescimento fetal.

Os inibidores da ECA e bloqueadores de receptor de angiotensina II devem ser evitados, porque problemas neonatais graves, incluindo insuficiência renal e óbito, foram descritos quando as mães recebem estes agentes durante os dois últimos trimestres da gestação.

Pré-eclâmpsia

A pré-eclâmpsia, uma condição específica da gestação, é a pressão arterial aumentada acompanhada de proteinúria, edema ou ambos e, às vezes, anormalidades da coagulação e das funções renais e hepáticas que pode evoluir rapidamente para uma fase convulsiva, a eclâmpsia. A pré-eclâmpsia ocorre principalmente durante as primeiras gestações e depois da 20ª semana de gravidez. Pode ser sobreposta à hipertensão crônica preexistente.

A pré-eclâmpsia é a maior causa de mortalidade e morbidade perinatal e maternal no mundo, não tendo sido desenvolvida nenhuma teoria que explicasse o fato.

As manifestações de pré-eclâmpsia parecem resultar da supressão da resposta fisiológica normal para a gravidez e parecem uma deficiência comprovada de óxido nítrico e prostaciclinas e aumento na formação de radicais livres e tromboxane.

Essas manifestações incluem vasoconstrição generalizada, aumento de pressão sanguínea, aumento de permeabilidade capilar, edema, diminuição no volume de plasma, coagulação intravascular disseminada, diminuição da perfusão de órgãos, diminuição da velocidade de filtração glomerular, proteinúria, endoteliose glomerular, disfunção do fígado e retardo no crescimento intrauterino.

Grandes estudos não confirmaram o benefício de baixas doses de aspirina como profilático ou de suplementos de cálcio para evitar pré-eclâmpsia. Tem sido proposto que o aumento nos níveis de óxido nítrico por meio de suplementação nutricional de larginina pode ser eficiente.

DROGAS ANTI-HIPERTENSIVAS USADAS NA GRAVIDEZ

Em mulheres com hipertensão crônica com níveis diastólicos de 100 mmHg ou mais (ou menos na presença de lesão de órgão final ou doença renal subjacente) e em mulheres com hipertensão aguda quando os níveis forem de 105 mmHg ou mais, os seguintes agentes são sugeridos:

- A metildopa é a droga de escolha recomendada pelo NHBPEP Working Group dos Estados Unidos.
- Betabloqueadores: atenolol e metoprolol parecem ser seguros e eficazes no final da gestação; o labetalol também parece ser eficaz (droga alfa e betabloqueadora).
- Antagonistas do cálcio: potencial sinergismo com sulfato de magnésio pode levar a uma hipotensão acentuada.
- Inibidores da ECA, bloqueadores de receptor de angiotensina II: anormalidades fetais, incluindo óbito, podem ser provocadas, de modo que essas drogas não devem ser usadas na gestação.
- Diuréticos: são recomendados para hipertensão crônica se prescritos antes da gestação ou se as pacientes parecerem sensíveis ao sal; não estão recomendados na pré-eclâmpsia.
- Vasodilatadores diretos: hidralazina é a droga de escolha parenteral com base em sua longa história de segurança e eficácia.

GRAVIDEZ EM PACIENTES EPILÉPTICAS

A gravidez é uma situação especial na vida de qualquer mulher. Para as portadoras de epilepsia, a gestação costuma provocar uma série de preocupações com a sua saúde e a de seu bebê.

Quando abordamos a teratogênese de medicamentos, atenção especial foi dada aos medicamentos para tratamento da epilepsia. A maioria das

drogas empregadas como anticonvulsivantes apresenta potencial efeito teratogênico. Entretanto, a paciente grávida e epiléptica vai necessitar do controle das convulsões, pois as crises convulsivas representam perigo maior do que os efeitos dos fármacos.

É importante que a mulher com epilepsia converse com o médico responsável pelo seu tratamento antes de engravidar ou então no início da gestação. Ele saberá a necessidade ou não de mudar os medicamentos ou fazer os ajustes necessários de dosagem.

Alguns medicamentos poderão afetar o desenvolvimento do bebê. Em muitos casos, o médico poderá adequar o medicamento, de maneira que o risco seja o menor possível. A grande maioria das mulheres com epilepsia tem gravidez normal e crianças saudáveis.

Pode haver aumento ou diminuição da frequência das crises. Muitas vezes o aumento de peso, a menor absorção dos medicamentos e os vômitos decorrentes da gestação poderão diminuir a ação dos medicamentos antiepilépticos, podendo levar ao aumento da frequência de crises.

Após o parto e nos casos em que a paciente apresenta frequência elevada de crises, é aconselhável que o cuidado com o bebê seja realizado sob supervisão. Se as crises estiverem controladas, não haverá dificuldade para cuidar do bebê.

A GRAVIDEZ, O ÁLCOOL E O TABACO

Síndrome alcoólica fetal (SAF)

O abuso crônico de álcool por parte da mulher durante a gravidez está associado a importantes efeitos teratogênicos sobre os filhos. O álcool parece liderar as causas de retardo mental e malformação congênita. As anormalidades que têm sido caracterizadas como "síndromes alcoólicas fetais" incluem:

- Crescimento retardado.
- Microcefalia.
- Coordenação fraca.
- Subdesenvolvimento da região facial média.

Os casos mais graves podem incluir defeitos cardíacos congênitos e retardo mental. Parece que o uso excessivo de álcool no primeiro trimestre de gravidez provoca maiores efeitos no desenvolvimento fetal.

O consumo de álcool por longo período pode ter efeito na nutrição fetal e no peso do recém-nascido. O nível de álcool requerido para se causar deficiência neurológica séria parece ser muito alto, mas não se sabe qual seria o nível de álcool para se causar uma deficiência neurológica aguda.

Não são conhecidos os mecanismos que explicam os efeitos teratogênicos do álcool. O etanol rapidamente atravessa a placenta e alcança concentrações no feto semelhantes às do sangue materno.

O fígado do feto tem pequena ou nenhuma atividade de alcooldesidrogenase, tanto que o feto dependerá da enzima materna e placentária para eliminação do álcool.

As pequenas alterações neuroadaptativas definidas como responsáveis pelo desenvolvimento da tolerância e dependência em adultos provavelmente ocorrem também no feto e podem deixar alterações neurológicas permanentes no vulnerável desenvolvimento do cérebro.

As anormalidades neuropatológicas observadas em humanos e modelos animais da síndrome alcoólica fetal indicam que o etanol causa aberração neuronal no desenvolvimento do sistema nervoso.

A toxicidade alcoólica no desenvolvimento cerebral pode ser decorrente de uma interferência seletiva na síntese ou função de moléculas críticas para migração e reconhecimento celular, como L1, uma imunoglobulina.

Os efeitos deletérios do tabaco

O tabagismo, especialmente durante a segunda metade da gravidez, reduz significativamente o peso do recém-nascido (em cerca de 8% das mulheres que fumam 25 ou mais cigarros por dia durante a gestação) e aumenta a mortalidade perinatal (28% em bebês nascidos de mães que fumam na última metade da gestação).

Existem evidências de que as crianças nascidas de mães fumantes mantêm um retardo tanto no desenvolvimento físico como no mental durante pelo menos sete anos. Aos 11 anos essa diferença diminui.

Também são comuns nas mulheres que fumam diversas outras complicações na gestação, inclusive abortos espontâneos (que aumentam de 30 a 70% com tabagismo), partos prematuros (aumentam em cerca de 40%) e

placenta prévia (aumento de 25 a 90%). Além disso, deve-se observar que a nicotina é excretada no leite materno em quantidades suficientes para causar taquicardia no lactente.

SUGESTÕES DE ACOMPANHAMENTO CLÍNICO DE GESTANTES

Orientações gerais à paciente grávida

Objetivos da assistência pré-natal

- Assegurar que todas as gestações terminem com o nascimento de um recém-nascido saudável sem prejuízos à saúde materna.
- É essencial ao médico que assume a responsabilidade de prestar assistência pré-natal estar familiarizado com as alterações fisiológicas normais da gestação, bem como com as modificações mórbidas que podem se desenvolver durante a gravidez. Uma má assistência pré-natal pode ser pior que a não assistência.

Objetivos da primeira consulta da equipe multidisciplinar

- O atendimento deve ser iniciado logo que houver suspeita de gravidez, sendo aconselhável que se inicie ainda no primeiro trimestre.
- Definir o estado de saúde da mãe e do feto.
- Determinar a idade gestacional do feto em semanas, a partir do primeiro dia da última menstruação. (O preciso conhecimento da idade fetal é fundamental para a boa assistência à gestante.)
- Iniciar plano de acompanhamento obstétrico, que pode variar desde consultas subsequentes relativamente pouco frequentes até a imediata internação materna em razão da doença materna ou fetal grave.

Anamnese farmacêutica

O levantamento de informações é importante para conhecer a paciente e o estado de saúde da mãe e do feto e iniciar um plano de acompanhamento ambulatorial, assegurando a melhor assistência.

Orientações farmacêuticas à paciente

Na primeira consulta, o profissional deverá coletar todas as informações da paciente na ficha de anamnese, que deverá ser arquivada no serviço de farmácia.

Nesta oportunidade o farmacêutico deverá fazer toda a orientação sobre a tomada de medicamentos, fornecer informações sobre possíveis interações medicamentosas ou alimentares, salientar a importância de tomar os medicamentos prescritos e esclarecer a utilidade de cada uma das drogas prescritas.

Além disso, deve fornecer informações sobre as fases da gravidez, sintomas e intercorrências importantes que poderão levar ao retorno antes do prazo previsto.

É importante notar que a relação entre o farmacêutico e a paciente deve ser cordial, com o objetivo de que ela se sinta segura e retorne nos meses subsequentes. A consulta de retorno deve coincidir com o retorno da consulta médica.

A gestante deve ser delicadamente instruída desde a primeira visita a procurar imediatamente o serviço obstétrico, de dia ou à noite, caso surjam alguns dos seguintes sinais:

- qualquer sangramento vaginal;
- edema facial ou nos dedos da mão;
- cefaleia severa ou contínua;
- distúrbios visuais;
- dor abdominal ou contrações uterinas;
- vômitos persistentes;
- febre ou calafrios;
- disúria;
- perda líquida via vaginal;
- alteração marcante da frequência ou intensidade dos movimentos fetais.

Relacionamos a seguir as principais informações úteis e que deverão nortear as orientações do farmacêutico à paciente. O ideal seria que o farmacêutico pudesse dar a cada paciente um folheto com as principais orientações sobre a gravidez e, caso disponha de serviço computadorizado, eleger os pontos mais importantes e específicos e personalizar tal folheto.

- Toda gestante deve receber suplementação de ferro (> 30 mg/dia) e seria desejável também suplementação de ácido fólico (> 0,4 mg/dia).
- Em geral, oriente a gestante a comer o que desejar, na quantidade que desejar e com sal a gosto. Esteja certo de que há comida suficiente e balanceada, principalmente nas gestantes de baixo nível socioeconômico. O aumento ponderal esperado em uma gestação normal é de aproximadamente 20% em relação ao peso pré-gravídico (p. ex., peso inicial de 60 kg deve terminar a gestação com mais 12 kg, ou seja, 72 kg). Proceda periodicamente a anamnese dos hábitos alimentares, visando descobrir qualquer perversão do apetite ou dieta bizarra.
- Geralmente não é necessária a limitação de exercícios físicos na gravidez, desde que não haja risco de acidentes para mãe e feto, nem fadiga excessiva. Como regra geral, a gestante pode continuar fazendo os exercícios a que estava habituada antes da gestação. No entanto, em casos de ameaça de parto prematuro ou de abortamento, é geralmente aconselhado o repouso e a interrupção das relações sexuais.
- O coito é permitido sem restrições na gestação, exceto quando há ameaça de parto prematuro ou de abortamento.
- As duchas vaginais devem ser proibidas em razão do risco de embolia gasosa, principalmente quando efetuadas com bomba de borracha ou seringas. Caso haja necessidade de irrigação vaginal, usar bolsa líquida a menos de 60 cm do nível vaginal e não introduzir o bico do tubo mais de 6 cm no interior da vagina.
- Estimular hábitos saudáveis de higiene, banhos diários e uso de roupas leves e limpas.
- O trabalho fora de casa não é contraindicado, desde que a gestação esteja evoluindo sem complicações. A licença-maternidade pode ser cumprida a partir do oitavo mês de gestação.
- As viagens podem ser permitidas, inclusive em aviões adequadamente pressurizados. O uso de cintos de segurança é aconselhável (três pontos, com a faixa abdominal sob o útero e sobre a coxa e a faixa transversal entre as mamas).
- A constipação e as hemorroidas são comuns na gestação. Devem ser evitadas com as medidas usuais (dieta, líquidos, higiene, exercícios, ameixas, leite de magnésia, fibras, "amaciadores de fezes", supositórios de glicerina). Não se aconselha uso de laxativos fortes, enemas ou soluções com óleos não absorvíveis.

- As mamas e os mamilos devem ser massageados suavemente durante a gravidez, em geral durante o banho. O estímulo dos mamilos deve ser evitado na ameaça de parto prematuro por poder estimular as contrações uterinas por liberação de ocitocina.
- Os procedimentos dentários não são contraindicados durante a gravidez. No entanto, deve-se evitar o uso de vasoconstritores (adrenalina) associados à anestesia.
- O fumo deve ser evitado na gravidez, bem como o uso de drogas e bebidas alcoólicas.
- A glicemia de jejum superior a 105 mg/dL (confirmada com repetição do exame) é sugestiva de diabetes clínico.
- Lembrar que ocorre hemodiluição fisiológica na gestação.
- Qualquer suspeita de sífilis deve ser tratada imediatamente pelo médico (em geral com penicilina benzatina, 2.400.000 UI em três doses com intervalo semanal). Nesse caso acompanhar semanalmente a paciente.
- Qualquer suspeita de infecção urinária deve ser confirmada com cultura e tratada, mesmo a bacteriúria assintomática. Informar ao médico caso a receita prescrita não aborde esse problema.
- Se houver suspeita de doença tireoidiana, lembrar que seus hormônios estão aumentados na gestação, sendo necessária a dosagem de T4 livre para confirmação.
- Em gestantes selecionadas, é útil o *screening* para anemia falciforme.
- A frequência das consultas pré-natais é classicamente estabelecida em visitas periódicas com intervalo de 4 semanas até a 28ª semana, de 2 em 2 semanas até a 36ª semana e semanalmente até o parto. No entanto, em gestações de evolução normal, um esquema mais flexível pode ser adotado, principalmente no segundo trimestre.

Orientações gerais à gestante diabética

O procedimento geral é o mesmo da gestante normal, entretanto, alguns cuidados adicionais devem ser lembrados, por ocasião das orientações farmacêuticas:

- Os hipoglicemiantes e anti-hiperglicemiantes não deverão ser utilizados na gravidez.

- Na introdução de insulina na gravidez, optar por insulina humana.
- Atividades físicas poderão ser mantidas durante a gravidez, porém com intensidade moderada.
- Nos diabetes pré-gestacionais, é necessária a vigilância sobre as complicações crônicas dos diabetes, principalmente as retinianas e renais, com a participação de especialistas específicos quando detectadas.
- É aconselhável o rastreamento de infecção urinária e tratamento da bacteriúria assintomática.
- Adoçantes não calóricos artificiais poderão ser utilizados com moderação.

Orientações gerais à gestante hipertensa

O procedimento geral é o mesmo da gestante normal, entretanto, alguns cuidados adicionais devem ser lembrados, por ocasião das orientações farmacêuticas:

- Verificar regularmente a pressão arterial e questionar a paciente sobre os sintomas mais comuns que podem indicar a não estabilização do quadro.
- Manter exercícios diários, como caminhar sem grandes esforços.
- Enfatizar a necessidade de fazer rigoroso controle da dieta hipossódica.
- Quando ocorrer qualquer sintoma que indique alteração importante no controle da PA, como cefaleia, torpor, alterações visuais e vômito, procurar imediatamente o serviço ambulatorial e avisar o médico.
- Manter rigorosamente os medicamentos prescritos pelo médico, até que ele decida pela substituição ou interrupção do tratamento.
- Não utilizar álcool ou tabaco e, no caso de a paciente não conseguir, orientar o uso com muita moderação até a abstinência.

Orientações gerais à gestante epiléptica

O procedimento geral é o mesmo da gestante normal, entretanto, alguns cuidados adicionais devem ser lembrados, por ocasião das orientações farmacêuticas:

- Quando ocorrer qualquer sintoma que indique alteração importante na absorção do anticonvulsivante, como aumento de peso e vômitos frequentes, avisar imediatamente o médico ou procurar o serviço ambulatorial, caso perceba o risco de aparecimento de episódios convulsivos.
- Manter rigorosamente os medicamentos prescritos pelo médico até que ele decida pela substituição ou interrupção do tratamento.

Após o parto, podem surgir dificuldades nos cuidados com o bebê. Caso as crises estejam controladas, não haverá dificuldade.

CONTRAINDICAÇÕES PARA O ALEITAMENTO MATERNO

1. Doenças infecciosas maternas que colocam o RN em risco durante o aleitamento

As doenças infecciosas maternas, na maioria das vezes, não são contraindicações para o aleitamento. O RN corre risco em raras circunstâncias, por exemplo, quando ocorre septicemia materna, pois a bacteremia pode alcançar o leite. Mesmo nesse caso, pode-se continuar a amamentação enquanto a mãe recebe antibioticoterapia adequada e compatível com o aleitamento. Se o agente infeccioso for altamente virulento (p. ex., infecção por estreptococo A invasivo, causando doença grave na mãe), a amamentação deve ser temporariamente interrompida nas primeiras 24 horas de tratamento materno.

2. HIV e síndrome da imunodeficiência adquirida

As gestantes HIV-positivas devem ser orientadas quanto aos riscos de transmissão do HIV durante a gestação e a lactação e aconselhadas a não amamentar seus bebês.

3. Vírus linfotrófico humano de células T (HTLV-1 e 2)

A orientação é não amamentar se houver sorologia positiva. A infecção é epidêmica em partes do Brasil, Índias Orientais, África Subsaariana e su-

doeste do Japão. A transmissão é por contato sexual, contato com sangue ou hemoderivados, leite humano e raramente por transmissão transplacentária ou contato doméstico. Conforme estudos realizados no Japão, o vírus pode ser inativado quando o LH é congelado, porém o CDC ainda não tem opinião sobre o assunto.

4. Hepatites

Quando ocorrer hepatite aguda pré-parto ou pós-parto, deve-se suspender a amamentação (esgotar o leite e congelar para possível uso posterior) até que a causa da hepatite seja determinada, o risco potencial de transmissão seja estimado e medidas preventivas apropriadas sejam realizadas no RN.

- Hepatite A: a transmissão vertical ou perinatal é rara. A infecção no último trimestre ou durante a amamentação não é uma contraindicação para o aleitamento materno. Durante o período de transmissão (3 semanas do início da doença), a mãe deve fazer lavagem adequada das mãos e o RN deve receber imunoglobulina *standard* (0,02 mL/kg IM) e três doses da vacina do vírus de hepatite A nos primeiros seis meses. Embora a vacina não seja aprovada pelo FDA para crianças < 2 anos, informações limitadas demonstraram excelente soroconversão em RN que não tinham anticorpos maternos passivos e receberam as três doses da vacina.
- Hepatite B: a infecção materna pelo HBV (ativa, crônica ou portadora) não é contraindicação para a amamentação. RN filhos de mães com HbsAg positivo, quando prematuros (< 2.000 g) ou de mãe HIV-positiva, devem receber tratamento preventivo com imunoglobulina para hepatite B (0,5 mL IM) com até 12 horas de vida e quatro doses da vacina para HBV (a primeira dose aplicada em membro diferente da imunoglobulina e antes da alta hospitalar e suas doses subsequentes com 1, 2 e 6 meses de vida). Os RN > 2.000 g e mãe HIV-negativa são protegidos somente com a aplicação da vacina (três doses – 0, 1 e 6 meses), não sendo necessária a aplicação de imunoglobulina.
- Hepatite C: pode ser transmitida verticalmente, dependendo do genótipo HCV, coinfecção pelo HIV (chegando a 100% de risco), doença hepática materna em atividade e títulos de HCV-RNA no plasma

materno. O risco de transmissão do HCV pelo leite materno é desconhecido. A recomendação atual do CDC é de que a infecção por HCV não representa contraindicação para a amamentação, a menos que a mãe tenha insuficiência hepática grave ou coinfecção pelo HIV.

5. Citomegalovírus

Existe risco de transmissão do CMV pelo leite materno para prematuros ou imunodeficientes. RN prematuros CMV soronegativos não devem receber leite humano CMV positivo (de banco de leite ou da própria mãe). O leite humano pode ser congelado a –20ºC por 7 dias ou pasteurizado para ser dado ao RN nas primeiras semanas de vida, até que os títulos de anticorpos recebidos pelo leite aumentem; porém, não há estudos prospectivos controlados que referendem esta constatação. A infecção por CMV leva à progressão da doença em RN de mães HIV-1 positivas.

6. Herpes simplex

A infecção neonatal por exposição intrauterina ou intraparto pode ser grave ou fatal. O bebê pode amamentar mesmo que a mãe tenha infecção ativa, mas com ausência de lesões herpéticas no seio. Na sua presença deve-se interromper a amamentação até que a lesão desapareça. São importantes a lavagem cuidadosa das mãos e o não contato direto com lesões ativas.

7. Varicela zoster

A infecção congênita pode ser grave ou fatal. A infecção materna no período pré-parto requer isolamento temporário do seu bebê, e a imunoglobulina específica varicela zoster (VZIG-1 frasco de 125U IM) deve ser feita no RN independente do modo de alimentação. Se não houver lesões na mama, o leite materno pode ser esgotado e dado ao RN assim que ele receba a imunoglobulina. Deve-se restabelecer a amamentação quando a mãe não estiver mais no período de transmissão (crostas nas lesões e sem novas lesões em 72 horas de observação), que geralmente é de 6 a 10 dias após o aparecimento do *rash*. Infecção materna após 1 mês do parto não requer parada da amamentação, principalmente se o RN receber VZIG.

8. Sarampo

Fazer um curto período de isolamento materno do RN (72 horas após o início do *rash*) e o leite esgotado pode ser oferecido ao RN após ter recebido imunoglobulina *standard* (0,25 mL/kg IM).

9. Doença de Lyme

É uma infecção transmitida pela picada do carrapato infectado pelo espiroqueta *Borrelia burgdorferi*. Se a mãe for tratada adequadamente durante a gestação, o prognóstico é bom. Não há necessidade de isolar a mãe de seu RN ou de outras pessoas. Se diagnosticada pós-parto, a mãe e o RN devem ser tratados imediatamente, sobretudo se houver sintomas como *rash* ou febre. A espiroqueta é transmitida pelo leite materno. Após início do tratamento materno, a amamentação pode ser retomada. O tratamento é variável com amoxicilina (25-50 mg/kg/dia) ou ceftriaxona, pelo menos por 14 dias.

10. Tuberculose (TB)

A mãe com suspeita de TB ativa (escarro positivo) não deve ter contato com o RN após o parto, independentemente do modo de alimentação. O contato respiratório põe estes RN em risco. O leite materno, entretanto, não contém o bacilo tuberculoso. O leite retirado pode ser oferecido ao RN em copinho ou seringa. Com o tratamento da mãe e após ser considerada não contagiosa (escarro negativo e aproximadamente 2 semanas de tratamento), ela pode amamentar seu RN. O uso profilático de isoniazida (10 mg/kg/dia) para o RN é indicado, seguro e efetivo para prevenir a infecção por TB.*

RISCOS NUTRICIONAIS PARA O ALEITAMENTO MATERNO

Não há contraindicações nutricionais específicas ao aleitamento materno, a não ser que o RN tenha necessidades nutricionais específicas, como:

---

* Nos países desenvolvidos, as duas únicas doenças infecciosas consideradas contraindicações absolutas ao aleitamento moderno são HIV e HTLV-1.

- Galactosemia (deficiência de galactose-1-fosfato uridyl transferase): o RN tem intolerância à lactose. Nos casos leves da doença, há deficiência parcial e a intolerância não é tão grave, podendo receber parte da sua alimentação por meio do leite materno.
- Fenilcetonúria: aumento dos níveis de fenilalanina por conta da incapacidade de digerir e metabolizar a tirosina e a fenilalanina. O LH é pobre em fenilalanina e o RN pode ser parcialmente amamentado enquanto é ajustada uma dieta adequada. Eles recebem Fenylac (leite sem fenilalanina) e leite materno. O LH oferece proteção contra infecções e os pacientes com fenilcetonúria são mais suscetíveis a doenças infecciosas.
- Doenças metabólicas maternas: mães com doença de Wilson (excesso de cobre) não devem amamentar em razão do tratamento (penicilamina que se liga ao cobre, magnésio e ferro), que pode chegar ao leite humano.

RISCOS DA DIETA MATERNA NA AMAMENTAÇÃO

- Mulheres com dieta vegetariana estrita podem ter deficiências em seu leite de nutrientes disponíveis somente em proteínas animais. Se a mãe não fizer ajustes na sua dieta, suplementos podem ser oferecidos ao RN, principalmente as vitaminas B_6 e B_{12}.
- Dieta materna hipocalórica não é contraindicação de amamentação. Seu leite é adequado porque retira nutrientes de seus próprios ossos e de outros locais de depósito. Mães com restrição excessiva (< 1.800 kcal/dia) devem ser orientadas a aumentar o consumo de alimentos ricos em nutrientes para alcançar pelo menos 1.800 kcal/dia. Em casos individuais podem ser necessárias a suplementação multivitamínica mineral, suspensão do uso de inibidores do apetite e das dietas líquidas de perda de peso.
- Mães que evitam leite, queijo e outros produtos ricos em cálcio devem ser informadas sobre o uso apropriado de produtos com baixa lactose se o leite tem sido evitado por conta da intolerância à lactose; se não for possível corrigir a dieta, é recomendada a suplementação de cálcio na dose de 600 mg/dia tomado junto às refeições.

- Para mulheres com dieta pobre em alimentos fortificados com vitamina D, como leite fortificado ou cereais, combinada com exposição limitada à luz ultravioleta, deve-se recomendar a suplementação de vitamina D na dose de 400 UI/dia.

OUTRAS CONTRAINDICAÇÕES POTENCIAIS AO ALEITAMENTO MATERNO

Geralmente, as pacientes não apresentam grande risco de exposição a agentes químicos como herbicidas, pesticidas e metais pesados. O DDT passa ao leite humano em razão do seu alto conteúdo lipídico. A OMS, entretanto, não considera o DDT como uma causa maior de preocupação.

- Exposição a metais pesados: mercúrio, arsênico, cádmio e chumbo são relacionados a fontes de água, leite bovino e alguns leites de fórmula contaminados. RN amamentados no seio materno são expostos a menores riscos em razão dos baixos níveis no leite materno, mesmo em áreas geográficas onde os níveis são altos.
- Exposição ao chumbo: é um metal pesado que pode ser perigoso, por conta da tinta à base desse material e poluição industrial. Quando um membro da família tem valor mensurável de chumbo sérico, todos os outros devem ser testados, assim como se deve proceder uma inspeção domiciliar. Gestantes são de maior preocupação por conta da passagem do chumbo pela placenta. Já a passagem pelo leite humano é consideravelmente menor. Se a dosagem sanguínea for < 40 μg/dL, a amamentação é considerada segura.
- Exposição ao mercúrio: a contaminação ocorre pela ingestão de peixes e frutos do mar contaminados. A maioria das intoxicações é diagnosticada em razão das manifestações neurológicas clássicas. A amamentação é contraindicada se a mãe for sintomática e tiver níveis de mercúrio mensuráveis no sangue.
- Exposição ao cádmio: este elemento atravessa a placenta. A contaminação pode ocorrer por exposição industrial ou ingestão de crustáceos contaminados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Almeida EC. Minidicionário de siglas de terminologia em obstetrícia para profissionais da saúde. 1. ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2004.
2. Burrow GN. Complicações clínicas durante a gravidez. 4. ed. São Paulo: Roca; 1997.
3. Cabral ACV. Obstetrícia. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2002.
4. Chaves Netto H. Obstetrícia básica. 1. ed. São Paulo: Atheneu; 2004.
5. Damase-Michel C, Vie C, Lacroix I, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Drug counselling in pregnancy: an opinion survey of French community pharmacists. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2004 Oct;13(10):711-5.
6. De Jong van den Berg LT, Feenstra N, Sorensen HT, Cornel MC. Improvement of drug exposure data in a registration of congenital anomalies. Pilot-study: pharmacist and mother as sources for drug exposure data during pregnancy. European Medicine and Pregnancy Group. Teratology. 1999 Jul;60(1):33-6.
7. Evans E, Patry R. Management of gestational diabetes mellitus and pharmacists' role in patient education. Am J Health Syst Pharm. 2004 Jul 15;61(14):1460-5.
8. Gentile S. The safety of newer antidepressants in pregnancy and breastfeeding. Drug Saf. 2005;28(2):137-52.
9. Lourwood DL. Treatment of chronic diseases during pregnancy. Am Pharm. 1995 Jun;NS35(6):16-24.
10. Lyszkiewicz DA, Gerichhausen S, Bjornsdottir I, Einarson TR, Koren G, Einarson A. Evidence based information on drug use during pregnancy: a survey of community pharmacists in three countries. Pharm World Sci. 2001 Apr;23(2):76-81.
11. Malm H, Martikainen J, Klaukka T, Neuvonen PJ. Prescription of hazardous drugs during pregnancy. Drug Saf. 2004;27(12):899-908.
12. Rezende J. Obstetrícia. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.
13. Schrempp S, Ryan-Haddad A, Gait KA. Pharmacist counseling of pregnant or lactating women. J Am Pharm Assoc (Wash). 2001 Nov-Dec;41(6):887-90.
14. Smith RP. Ginecologia e obstetrícia de Netter. 1. ed. Porto Alegre: Artmed; 2004.
15. Timpe EM, Motl SE, Hogan ML. Environmental exposure of health care workers to category D and X medications. Am J Health Syst Pharm. 2004 Aug 1;61(15):1556-7, 1560-1.
16. Uhl K, Kennedy DL, Kweder SL. Risk management strategies in the Physicians' Desk Reference product labels for pregnancy category X drugs. Drug Saf. 2002;25(12):885-92.
17. Weiss SR, Cooke CE, Bradley LR, Manson JM. Pharmacist's guide to pregnancy registry studies. J Am Pharm Assoc (Wash). 1999 Nov-Dec;39(6):830-4.

CAPÍTULO 25

Uso de medicamentos na lactação

INTRODUÇÃO

O aleitamento materno está associado a benefícios de ordem nutricional, imunológica, afetiva, econômica e social. Por isso, torna-se fundamental a identificação dos fatores que levam ao desmame precoce, a fim de proporcionar o maior tempo possível de aleitamento às crianças. Chaves e Lamounier, em trabalho de revisão publicado no *Jornal de Pediatria* em 2004, verificaram que diversos estudos comprovam que, entre os fatores responsáveis pelo abandono precoce da amamentação, encontram-se os problemas relacionados aos riscos de exposição dos lactentes a medicações maternas.

Informações e referências na literatura sobre drogas e leite materno estão disponíveis, porém muitos profissionais de saúde, em especial médicos, talvez por desinformação ou até desinteresse, preferem interromper a amamentação em vez de se esforçarem para compatibilizá-la com a terapêutica materna. Além disso, observa-se que é frequente o conflito entre informações das bulas dos medicamentos e evidências científicas sobre o uso deles durante o aleitamento. Nesse sentido, o papel do farmacêutico dentro da equipe multiprofissional de saúde se torna relevante quando buscam-se alternativas à interrupção do aleitamento quando houver prescrição de medicamentos.

Os fatores que alteram a farmacocinética das drogas variam com alguns dos constituintes do leite e com fatores maternos. Podem influenciar sua concentração no leite materno o grau de ionização, a lipossolubilidade, a ligação com proteínas do plasma e o peso molecular da droga. Fármacos

com baixo peso molecular atingem mais facilmente o leite materno que as drogas com peso molecular maior. Os poros das membranas permitem o movimento de moléculas com pesos moleculares menores que 200 dáltons. Pequenas moléculas, como o etanol, atravessam o capilar endotelial materno e a célula alveolar por difusão passiva.

Fármacos que são bases fracas tendem a estar menos ionizados no plasma (pH = 7,4) e a permanecer na forma ionizada no compartimento lácteo (pH = 7,1), favorecendo a sua concentração no leite materno. Fármacos com baixa afinidade com proteínas plasmáticas também apresentam facilidade para atingir o compartimento lácteo (p. ex., diazepam). Fármacos lipossolúveis atravessam mais facilmente a barreira celular lipoproteica, atingindo mais facilmente o compartimento lácteo. Concentram-se mais no leite maduro, por conta de sua maior concentração lipídica (p. ex., sulfonamidas, cloranfenicol). Drogas de ação longa mantêm níveis circulantes por maior tempo no sangue materno e, consequentemente, no leite materno.

Conhecer as concentrações plasmáticas de um fármaco é importante, pois o pico na mãe coincide com o pico no leite materno, sendo menor neste. Assim, saber quando ocorre o pico sérico de um medicamento é útil para adequar o horário de administração da droga e os horários da amamentação da criança. Para evitar que a mamada coincida com o período de maior concentração sérica do medicamento, recomenda-se que ele seja administrado à mãe imediatamente após ter amamentado a criança. Além disso, drogas com meia-vida longa ou que possuem metabólitos ativos promovem um período de exposição mais prolongado do lactente à droga.

A biodisponibilidade oral é de grande importância na avaliação do risco ao lactente. Drogas com baixa biodisponibilidade, pouco absorvidas pelo lactente, são ideais para uso durante a lactação. Por exemplo, sumatriptano (15% biodisponível) é preferível ao rizatriptano (mais que 45% biodisponível).

A idade da criança deve ser considerada ao se avaliar os possíveis efeitos de uma droga utilizada pela mãe que amamenta. Em neonatos, os efeitos são maiores do que em lactentes com mais idade, que apresentam funções hepática e renal mais eficazes. Esses efeitos podem ser ainda maiores em crianças pré-termo, cuja imaturidade pode prolongar a meia-vida das drogas, causando acúmulo após doses repetidas. Lactentes que mamam mais frequentemente ou mamam um volume maior de leite estão mais expostos às

drogas maternas que aqueles que mamam menos frequentemente ou mamam um volume menor.

A razão leite/plasma é frequentemente usada para estimar a quantidade de droga transferida para o leite. É a razão entre as concentrações da droga no plasma e no leite ultrafiltrado em estado de equilíbrio.

Com o intuito de orientar os médicos sobre o uso de medicamentos na lactação, a American Academy of Pediatrics (AAP) tem publicado consensos sobre a transferência de drogas para o leite humano, tendo o primeiro sido publicado em 1983, com revisões em 1989, 1994 e 2001. Na última revisão, a AAP elaborou nova classificação de drogas, conforme descrito a seguir:

- drogas citotóxicas que podem interferir no metabolismo celular do lactente;
- drogas de abuso com efeitos adversos descritos no lactente;
- compostos radioativos que requerem a suspensão temporária da amamentação;
- drogas com efeitos desconhecidos, mas que requerem preocupação;
- drogas com efeitos significativos em alguns lactentes e que devem ser usadas com cautela;
- drogas compatíveis com a amamentação.

Drogas incompatíveis com a amamentação: ciclofosfamida, anfetamina, ciclosporina, cocaína, doxoribicina, heroína, metrotexato, marijuana e fenciclidina.

Drogas que requerem suspensão temporária da amamentação: cobre 64 (Cu 64), iodo 125 (I125), gálio 67 (Ga 67), iodo 131 (I 131), índio 111 (In 111), tecnécio 99 (Tc 99), iodo 123 (I123) e sódio radioativo.

Drogas com efeitos desconhecidos nos lactentes, mas que requerem cuidados: alprazolam, diazepam, lorazepam, midazolam, perfenazina, prazepam, quazepam, temazepam, amitriptilina, amoxapine, bupropiona, clomipramina, desipramina, dotiepina, doxepin, fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, nortriplina, paroxetina, sertralina, trazodone, clorpromazina, clorprotixeno, clozapina, haloperidol, mesoridazina, trifluoperazina, amiodarona, cloranfenicol, clofazimina, lamotrigina, metoclopramida, metronidazol e tinidazol.

Drogas que têm sido associadas com efeitos significativos em alguns lactentes e devem ser usadas com cuidado pelas nutrizes: acebutolol, aspi-

rina, fenindiona, ciclo 5-aminossalicílico, clemastina, fenobarbital, atenolol, ergotamina, primidona, bromocriptina, lítio e sulfassalazina.

Drogas usualmente compatíveis com a amamentação (Quadro 25.1): no Brasil, são comercializados cerca de 1.500 princípios ativos, e a grande maioria carece de estudos no que diz respeito à sua transferência para o leite materno e seu uso durante a lactação. A AAP descreve, em sua última revisão, apenas 233 drogas, aproximadamente 15% das comercializadas em nosso país. Faltam informações sobre uso na lactação de 85% das drogas disponíveis no nosso mercado. Além disso, a referida publicação não fornece informações sobre doses seguras delas. Sabe-se, por exemplo, que o álcool e o estrogênio, considerados compatíveis com a amamentação pela AAP, podem reduzir o volume de leite em doses moderadas ou elevadas.

Quadro 25.1 Drogas usualmente compatíveis com amamentação

Acetominofeno	Clortalidona	Iodine (Povidine)	Procainamida
Acetazolamida	Cicloserina	Ioexol	Progesterona
Acitretin	Cimetidina	Isoniazida	Propoxifeno
Ácido flufenâmico	Ciprofloxacin	Ivermectina	Propranolol
Ácido iopanoico	Codeína	Kanamicina	Propiltiouracil
Ácido mefenâmico	Colchicina	Labetolol	Pseudoefedrina
Ácido nalidíxico	Contraceptivos com estrogênio/ progesterona	Levonorgestrel	Quinidina
Aciclovir	Dantron	Levotiroxina	Quinina
Álcool	Dapsone	Lidocaína	Riboflavina
Alopurinol	Dexbromfeniramina	Loperamida	Rifampicina
Amoxicilina	Diatrizoate	Loratadina	Sais de ouro
Antimônio	Dicumarol	Medroxiproges-terona	Secobarbital
Apazone	Difilina	Meperidina	Senna
Atropina	Digoxina	Metadona	Sotalol
Aztreonam	Diltiazem	Metimazol	Sulbactam
Baclofeno	Dipirona	Metildopa	Sulfametoxazol/ trimetoprim
Barbitúricos	Disopiramida	Metiprilon	Sulfapiridina
Bendroflumetiazide	Domperidona	Metoprolol	Sulfisoxazol
Bromide	Enalapril	Metoexital	Sulfato de magnésio

(continua)

Quadro 25.1 Drogas usualmente compatíveis com amamentação *(continuação)*

Butorfanol	Espironolactona	Metrizamida	Sumatriptan
Cafeína	Estreptomicina	Metrizoato	Suprofen
Captropril	Etambutol	Mexiletine	Terbutalina
Carbamazepina	Etanol	Minoxidil	Terfenadina
Carbetocina	Fenilbutazona	Morfina	Tetraciclina
Carbimazole	Fenitoína	Moxalactam	Teofilina
Cáscara	Fexofenadina	Nadolol	Ticarcilina
Cefadroxil	Flecainide	Naproxeno	Timolol
Cefazolin	Fleroxacin	Nefopam	Tiopental
Cefotaxime	Fluconazol	Nifedipina	Tiouracil
Cefoxitin	Fluoresceína	Nitrofurantoína	Tolbutamida
Cefprozil	Gadolinium	Noretinodrel	Tolmetin
Ceftazidime	Halotano	Norsteroide	Triprolidina
Cetoconazol	Hidralazina	Noscapina	Valproato
Cetorolac	Hidrato de cloral	Ofloxacina	Vitamina B1
Cisplatina	Hidroclorotiazida	Oxprenolol	Vitamina B6 (piridoxina)
Clindamicina	Hidrocloroquina	Piridostigmina	Vitamina B12
Clogestone	Ibuprofeno	Pirimetamina	Vitamina D
Clorofórmio	Indometacina	Piroxicam	Vitamina K
Cloroquina	Interferon	Prednisolona	Varfarina
Clorotiazida	Iodo	Prednisona	Zolpiden

Fonte: J Pediatr (Rio J) 2004;80(5 Supl):S189-98.

PRINCÍPIOS PARA O USO DE DROGAS DURANTE A LACTAÇÃO

Alguns aspectos práticos para a tomada de decisões na prescrição de drogas às mães durante a lactação são os seguintes:

- Avalie a necessidade de terapia medicamentosa. Em caso afirmativo, consultas com o pediatra e com o obstetra ou clínico são muito úteis. A droga prescrita deve ter um benefício reconhecido na condição para a qual está sendo indicada.
- Prefira drogas já estudadas e sabidamente seguras para a criança, que sejam pouco excretadas no leite materno. Por exemplo, prescreva

paracetamol em vez de ácido acetilsalicílico, penicilinas em vez de quinolonas.
- Prefira drogas que já foram liberadas para uso em recém-nascidos e lactentes.
- Prefira terapia tópica ou local à oral e parenteral, quando possível e indicado.
- Prefira medicamentos com um só fármaco, evitando combinações de fármacos. Exemplo: use somente paracetamol em vez de apresentações contendo paracetamol, ácido acetilsalicílico e cafeína.
- Escolha medicamentos que passem minimamente para o leite. Por exemplo, os antidepressivos sertralina e paroxetina possuem níveis lácteos bem mais baixos que a fluoxetina.
- Escolha medicamentos pouco permeáveis à barreira hematoencefálica, pois estes, em geral, atingem níveis pouco elevados no leite.
- Escolha medicamentos com elevado peso molecular, pois essa característica reduz muito a transferência para o leite (p. ex., heparina).
- Programe o horário de administração da droga à mãe, evitando que o período de concentração máxima do medicamento no sangue e no leite materno coincida com o horário da amamentação. Em geral, a exposição do lactente à droga pode ser diminuída se ela for utilizada pela mãe imediatamente antes ou após a amamentação.
- Considere a possibilidade de dosar a droga na corrente sanguínea do lactente quando houver risco para a criança, como nos tratamentos maternos prolongados, a exemplo do uso de antiepilépticos.
- Oriente a mãe para observar a criança com relação aos possíveis efeitos colaterais, como alteração do padrão alimentar, hábitos de sono, agitação, tônus muscular e distúrbios gastrintestinais.
- Evite drogas de ação prolongada pela maior dificuldade de serem excretadas pelo lactente. Por exemplo, prefira midazolam a diazepam.
- Oriente a mãe para retirar o seu leite com antecedência e estocá-lo em congelador (por no máximo 15 dias) para alimentar o bebê no caso de interrupção temporária da amamentação e sugira ordenhas periódicas para manter a lactação.

A indicação criteriosa do tratamento materno e a seleção cuidadosa dos medicamentos geralmente permitem que a amamentação continue sem interrupção e com segurança.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Academy of Pediatrics, Committee on drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics. 2001;108:776-89.
2. Anderson PO, Pochop LS, Manoguerra AS. Adverse drug reactions in breastfed infants: Less than imagined. Clin Pediatr. 2003;42:325-40.
3. Chaves RG, Lamounier JA. Uso de medicamentos durante a lactação. J Pediatr (Rio J). 2004;80(5 Supl):S189-98.
4. Escobar AMU, Ogawa AR, Hiratsuka M, Kawashita MY, Teruya PY, Grisi S, et al. Aleitamento materno e condições socioeconômico-culturais: fatores que levam ao desmame precoce. Rev Bras Saude Mater Infant. 2002;2:253-61.
5. Hale TW. Drug therapy and breastfeeding: pharmacokinetics, risk factors, and effects on milk production. Neoreviews. 2004;5:e164.
6. Hale TW. Medications in breastfeeding mothers of preterm infants. Pediatr Ann. 2003;32:337-47.
7. Howard CR, Lawrence RA. Drugs and breastfeeding. Clin Perinatol. 1999;26:447-78.
8. Ito S. Drug therapy for breastfeeding women. N Engl J Med. 2000;343:118-26.
9. Lamounier JA, Cabral CM, Oliveira BC, Oliveira AB, Júnior AMO, Silva APA. O uso de medicamentos em puérperas interfere nas recomendações ao aleitamento materno? J Pediatr (Rio J). 2002;78:57-61.
10. Lamounier JA, Doria EGC, Bagatin AC, Vieira GO, Serva VMB, Brito LMO. Medicamentos e amamentação. Revista Médica de Minas Gerais. 2000;10:101-11.
11. Moretti ME, Lee A, Ito S. Which drugs are contraindicated during breastfeeding? Practice Guidelines. Can Fam Physician. 2000;46:1753-7.
12. World Health Organization/UNICEF. Breastfeeding and maternal medication. Recommendations for drugs in the eleventh WHO model list of essential drugs. 2002. Disponível em: http://www.who.int/child-adolescent-health/NewPublications/NUTRITION/BF_Maternal_Medication.pdf.

CAPÍTULO 26

Paciente pediátrico

INTRODUÇÃO

Quando o farmacêutico acompanha um paciente pediátrico, ele deve ter em mente que a colaboração dos pais é fundamental para que o processo de atenção farmacêutica tenha sucesso.

Não se pode esquecer que a maioria das pesquisas clínicas envolvendo fármacos é omissa em relação aos pacientes pediátricos, inclusive por questões éticas, e a maior parte dos relatos vem do uso em situações emergenciais e naquelas em que o benefício suplanta o presumível risco.

Na hora do planejamento da farmacoterapia, as peculiaridades fisiológicas do paciente pediátrico devem ser lembradas, principalmente nos primeiros anos de vida da criança, como as funções hepática, renal, hematológica, digestiva e inclusive a pouca colaboração na utilização de medicamentos orais.

Quando se acompanha um paciente pediátrico, deve-se comprovar com exatidão os cinco "C":

- fármaco correto;
- dose correta;
- hora correta;
- via correta;
- paciente correto.

Os profissionais de saúde, pais ou responsáveis pelo paciente devem ter um cuidado redobrado na administração de:

- digoxina;
- insulina;
- heparina;
- sangue;
- adrenalina;
- psicotrópicos.

O farmacêutico deve conhecer as interações dos fármacos mais utilizados em pediatria e de fármacos com alimentos para uma perfeita orientação aos demais profissionais de saúde, bem como para os pais ou responsáveis.

No caso de uso ambulatorial, o farmacêutico deve ensinar a família a administrar os medicamentos.

A família deve conhecer e ser orientada sobre:

- nome do fármaco;
- objetivo pelo qual se administra o fármaco;
- quantidade de fármaco a administrar;
- frequência de administração;
- duração da administração;
- efeitos previstos do fármaco;
- sinais que possam indicar um efeito secundário do fármaco.

Depois das explicações anteriores, deve-se avaliar o grau de compreensão da família. Se não houver compreensão, repetir a explicação utilizando outros métodos didáticos, de acordo com o nível intelectual.

- Faça uma demonstração e peça que a família a repita.
- Dê as instruções por escrito e recomende a criação de um calendário da medicação para evitar erros e omissões.
- Ajude a família a ajustar o horário de administração segundo o ritmo familiar (horas de sono, horário do colégio, de trabalho).
- Assegure-se de que a família saiba o que fazer e a quem recorrer se observar qualquer sinal de alarme.

No caso de administração oral de medicamentos, algumas orientações devem ser passadas para os familiares ou responsáveis pelo paciente:

a. Siga as precauções de seguridade na administração (5 "C").
b. Selecione o meio adequado de administração, seja um copo, uma colher medidora, uma seringa oral ou um conta-gotas.
c. Prepare a medicação.
d. Administre os medicamentos utilizando precauções de segurança para sua identificação e administração. No caso de pacientes internados, o medicamento preparado deve ser rotulado com o nome e número do leito, além do fármaco, dosagem e validade.

CONSIDERAÇÕES ESPECIAIS PARA PACIENTES LACTENTES

Lactente pequeno

- Mantenha em postura semi-inclinada.
- Coloque a seringa, a colher medidora ou o conta-gotas com a medicação na boca, bem atrás da língua ou embaixo dela.
- Administre lentamente para reduzir a possibilidade de engasgar ou aspirar.
- Permita que o lactente sugue a medicação contida na mamadeira, quando for o caso.

Lactente maior

- Ofereça o medicamento em um copo ou colher.
- Administre com seringa, colher medidora ou conta-gotas da mesma maneira que nos lactentes pequenos.

Não devemos forçar a criança que resiste a ingerir a medicação por risco de aspiração; esperar durante 20 a 30 minutos e oferecer de novo a medicação.

Na primeira consulta farmacêutica, o profissional deve buscar realizar uma anamnese farmacêutica bem completa, contando com a colaboração do médico pediatra do paciente e dos pais ou responsáveis.

ANAMNESE FARMACÊUTICA EM PEDIATRIA

1. Qual a importância do sexo do paciente na interpretação dos sintomas em pediatria?
   O sexo do paciente comporta certas predisposições mórbidas, mesmo no lactente. Por exemplo, a estenose congênita do piloro e o megacolo agangliônico manifestam nítida predileção pelo sexo masculino. A infecção das vias urinárias apresenta, durante a fase neonatal, maior incidência no sexo masculino; após os primeiros meses torna-se muito mais comum no sexo feminino.
2. Qual a importância da idade do paciente na interpretação dos sintomas em pediatria?
   A idade representa elemento de grande valor para a interpretação conveniente dos sintomas. A enurese noturna, por exemplo, só constitui um fenômeno patológico depois dos 3 anos. A diarreia, o vômito e a convulsão têm significados muito diferentes nas diversas fases da infância. Tratando-se de um lactente com vômitos de certo vulto, se a idade estiver entre 15 dias e 3 meses, pensaremos seriamente em estenose congênita do piloro.
3. Qual a importância da residência e procedência do paciente na interpretação dos sintomas em pediatria?
   A residência facilita em certos casos o diagnóstico de algumas doenças endêmicas em determinadas regiões (malária, necatorose, esquistossomose, leishmaniose, bócio endêmico, doença de Chagas, filariose, riquetsioses). Conhecendo-se a procedência do enfermo e a distribuição geográfica dessas doenças, obtém-se, muitas vezes, excelente pista para o diagnóstico.
4. Queixa principal (QP): como anotar? Nas palavras do paciente ou em termos mais técnicos?
   A queixa principal deve ser anotada nas palavras do paciente, ou seja, em termos não técnicos. Deve conter o motivo que o trouxe à consulta.
5. História da moléstia atual (HMA): como anotar? Nas palavras do paciente ou em termos mais técnicos?
   A HMA deve ser anotada em termos mais técnicos, contendo todos os dados colhidos, escritos de forma concisa.
6. O que perguntar na HMA?

Para cada queixa, investigar: início (há quanto tempo), como começou e evolução até a consulta, medicamento usado (nome do medicamento, dose, tempo de uso, resposta), como está no dia da consulta, consultas anteriores, contato com pessoas doentes, queixas relacionadas com outros aparelhos.

7. Que itens perguntar na história pessoal ou pregressa?
   Perguntar sobre concepção, gestação (saúde materna, grupo sanguíneo e fator Rh, uso de medicamentos, pré-natal, se foi planejada, como foi a aceitação), parto (idade gestacional, tipo de parto – normal, cesariana, hospitalar, domiciliar), condições de nascimento (Apgar ou equivalente, peso, estatura, perímetro craniano e torácico: verificar relatório do berçário), período neonatal (permanência em estufa, exsanguíneo, transfusão, icterícia, outras intercorrências, tratamentos e medicamentos), doenças anteriores, internações (onde, por quê, permanência etc.), alimentação pregressa e atual (tipo, concentração, volumes e tempo de uso), perguntar sobre o uso de leite materno, vacinação (tipo, número de doses, verificar cartão de vacinação), desenvolvimento neuropsicomotor pregresso e atual, consultar folha própria. Indagar sobre o sono, lazer e vida escolar, aprovações e reprovações.
8. Que itens perguntar na história familiar (HF)?
   Deve-se perguntar idade, saúde e profissão do pai; idade, saúde, gestações, partos, abortos (GPA) da mãe; consanguinidade, sobre os irmãos e outros familiares, saber sexo, idade e saúde.
9. O que perguntar na história socioeconômica (HSE)?
   Profissão do pai, da mãe, renda familiar. Habitação: casa própria, alugada, favela, construção, alvenaria, madeira, número de cômodos, água encanada, cisterna, instalação de rede de esgoto, fossa, número de pessoas que habitam na casa.
10. Relacionar os itens da HF e da HSE com a interpretação dos sintomas.
    A história familiar ajudará na interpretação de sintomas associados a doenças genéticas, além da compreensão da família em que está inserido, como é a sua presença e o papel que desempenha. A HSE ajudará a conhecer um pouco mais o ambiente em que vive esse paciente, suas condições de obtenção de alimentos e sua exposição a patologias.

11. Qual a importância de se conhecer as condições de saúde da mãe durante a gravidez?
    O conhecimento das condições de saúde da mãe durante a gravidez ajuda na compreensão de doenças ou distúrbios psicológicos da criança. Interessa conhecer os principais acontecimentos da gravidez: saúde e estado emocional, higiene, exercícios, repouso, trabalho, alimentação, suplementos de ferro e vitaminas, quaisquer anormalidades apresentadas (hipertensão arterial, hiperglicemia, proteinúria, ganho excessivo de peso, edema, convulsões), doenças infecciosas, medicamentos ingeridos, acidentes traumáticos, hemorragias, aplicação de raios X, frequência regular ao consultório pré-natal. Por exemplo, a rubéola quando se manifesta no primeiro trimestre acarreta, com grande frequência, graves malefícios para o produto da concepção, ocasionando várias malformações, especialmente do crânio, coração e olhos.
12. Qual a importância de se conhecer as medidas do RN e a nota de Apgar?
    As medidas são importantes para avaliar a duração da gravidez, determinar se o nascimento se processou ou não a termo, verificar se houve ou não atraso do crescimento intrauterino. A nota de Apgar é importante para avaliar os cinco sinais (frequência cardíaca, movimentos respiratórios, tônus muscular, irritabilidade reflexa – resposta a estímulos na sola do pé – e cor da pele) um minuto após o nascimento completo da criança, sem levar em conta o cordão e a placenta. Dá-se a cada sinal as notas 0, 1 ou 2. A soma 10 indica que o recém-nascido está nas melhores condições possíveis.

O desenvolvimento de ações de atenção farmacêutica no paciente pediátrico engloba as atividades de saúde pública, como vigilância do crescimento e desenvolvimento da criança, acompanhamento de vacinação, quadros de desidratação, diarreia, vômito e mononucleose, além do seguimento de mães que amamentam e utilizam medicamentos, assim como a farmacoterapia em pediatria. Todos estes tópicos serão abordados neste capítulo.

VIGILÂNCIA DO CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO

A vigilância do crescimento e desenvolvimento, reconhecida e recomendada como compromisso universal na Reunião de Cúpula em Favor da Infância (Nova York, 1990) e na Conferência Internacional de Nutrição (Roma, 1992), impõe-se como um direito da população e um dever do Estado.

De acordo com essas determinações, desde 1984 o Ministério da Saúde do Brasil definiu o acompanhamento do crescimento e desenvolvimento como uma das cinco ações básicas da assistência à saúde da criança e eixo integrador desta assistência. Para este fim, normatizou o seu acompanhamento, definindo indicadores, pontos de corte, padrão de referência, elaborando instrumentos (o Cartão da Criança com a Curva de Crescimento e Ficha de Acompanhamento do Desenvolvimento) e o Manual de Normas Técnicas. Organizaram-se cursos de crescimento e desenvolvimento para sensibilização e capacitação do profissional de saúde nos serviços.

Entende-se por crescimento e desenvolvimento o processo global, dinâmico e contínuo que ocorre em um indivíduo. Entretanto, estes não são sinônimos: enquanto o crescimento se define por uma mudança de tamanho, o desenvolvimento caracteriza-se por mudanças em complexidades e funções.

O acompanhamento e a avaliação contínua do crescimento e desenvolvimento da criança põem em evidência, precocemente, os transtornos que afetam a sua saúde e, fundamentalmente, sua nutrição, sua capacidade mental e social. É capaz ainda de permitir a visão global da criança, inserida no contexto em que vive, individualizada na sua situação pregressa e evolutiva, humanizando o atendimento, na medida em que se conhece melhor as suas relações no ambiente familiar. Além disso, é capaz de dar mais eficiência às ações de saúde, seja pela ação preventiva em situações de risco ou porque se parte da concepção de saúde como sendo a qualidade de vida oferecida às crianças, e não só a ausência de doenças.

Muitos esforços governamentais e não governamentais vêm sendo dispendidos em prol da população infantil. Apontamos, como resultado importante desses esforços, o aumento cada vez maior do contingente de crianças que vêm sobrevivendo em nosso país em decorrência da expressiva queda na taxa de mortalidade infantil (de 70,9 óbitos por 1.000 nascidos vivos em 1984 para 35,6/1.000 em 1999), o que torna imperiosa a elaboração e execução de políticas públicas que visem garantir e melhorar a qualidade de vida dessas crianças.

Apesar de todos os esforços, o último inquérito nacional de demografia e saúde realizado no Brasil (1996) mostrou que, embora a maioria das crianças tenha seu cartão e as mães o levem quando vão à consulta nos serviços de saúde, menos de 10% têm o peso da criança anotado e menor porcentagem ainda tem a curva de crescimento da criança desenhada no gráfico do cartão. Isso demonstra que os profissionais de saúde têm dado pouco valor ao crescimento da criança, pouco fazendo em favor do bom desenvolvimento desta.

Avanço mais significativo pode ser observado pela incorporação dessa tecnologia ao Programa de Saúde da Família e Agentes Comunitários de Saúde: os agentes de saúde pesam as crianças nas visitas domiciliares, registram o peso no cartão, desenham as curvas no gráfico, interpretam os resultados, orientam as mães e encaminham para os serviços de saúde os casos indicados.

PROGRAMAS DE VACINAÇÃO

Os profissionais de saúde têm um papel importante: mostrar à população a necessidade de tomar vacinas. O farmacêutico também tem um papel educacional, que todos precisam exercer, informando de forma rotineira e permanente, não somente quando há uma epidemia.

É necessário que se crie uma cultura de vacinação. Os consultórios, hospitais e ambulatórios devem ser o principal agente dessa transformação cultural. Com essa ajuda, quando o governo falhar nesta área, não haverá um retrocesso no processo de vacinação.

Deve-se impedir que esse retrocesso continue. E isso só será possível com a informação e ações de educação em saúde junto à população. É importante que a pessoa esteja imunizada contra algumas doenças a fim de evitar futuras epidemias.

A vacinação começa a ser dada à criança logo após o nascimento, com o intuito de imunizá-la contra algumas doenças. Estas vacinas devem ser administradas, periodicamente, na data marcada, conforme a idade da criança e anotadas na carteira de vacinação.

As vacinas têm o objetivo de manter alerta o sistema imunológico das pessoas contra determinadas doenças. São substâncias sintetizadas a partir

de organismos vivos ou parte destes, que são administrados por forma injetável ou por via oral.

Deve-se realizar a vacinação de imunodeprimidos, isto é, pacientes que apresentam determinadas doenças que diminuem a resistência à infecção, que foram submetidos a uma cirurgia de retirada de baço, que sofreram transplante de órgãos, que estão sendo tratados com corticosteroides e outros medicamentos imunodepressores, assim como os portadores de anemia falciforme, cirrose hepática, AIDS e outras condições que reduzem as defesas orgânicas. Mas a orientação quanto às vacinas a serem aplicadas será dada pelo médico.

Qualquer pessoa que tenha predisposição a infecções, como asma, bronquite crônica, infecções respiratórias de repetição, enfisema pulmonar, insuficiência cardíaca etc., pode ser beneficiada por qualquer tipo de vacina.

Quanto aos idosos, mesmo os saudáveis, devem receber as vacinas contra tétano, contra a gripe (Vaxi-Gripe®) e contra a pneumonia pneumocócica (Pneumo 23®). Há evidências de que a vacina contra varicela pode proteger os idosos contra a herpes-zoster e contra a neuralgia pós-herpética.

Nomenclatura

- BCG: contra tuberculose
- SABIN: contra paralisia infantil
- DPT: contra poliomielite, difteria, tétano e coqueluche
- MMR: contra sarampo, caxumba e rubéola
- DP (dupla adulto): contra difteria e tétano

Quadro 26.1 Calendário de vacinação

Nascimento	Hepatite B
1º mês	BCG + hepatite B
2º mês	1ª dose sabin + DPT *Hemophilus B*
4º mês	2ª dose sabin + DPT *Hemophilus B*
6º mês	3ª dose sabin + DPT *Hemophilus B* + hepatite B
9º mês	Sarampo
15º mês	Reforço sabin + DPT + MMR + *Hemophilus B*
5 anos	Reforço sabin + DPT
15 anos	Anatoxtetânico ou DP

Efeitos colaterais

- Febre: geralmente baixa e chegando raramente a 39ºC. Nesse caso, deve-se procurar outras causas para o aparecimento da febre. Os medicamentos para baixar a febre devem ser indicados pelo médico.
- Irritabilidade: desaparece dentro de um a 3 dias.
- Dor no local da aplicação: em alguns casos (cerca de 10%) pode aparecer um pequeno "calombo", vermelhidão ou calor no local, desaparecendo em 72 horas. Compressas de água quente no local podem ajudar a aliviar a dor.
- Mal-estar e dor de cabeça: desaparecem em aproximadamente 48 horas.

Vacina anti-*Hemophilus influenzae* tipo B

Esta vacina é relativamente nova. Ela recebeu a aprovação do FDA em 1993 e está incluída no calendário oficial de vacinação da Sociedade Brasileira de Pediatria desde 1996.

O *Hemophilus influenzae* tipo B é uma bactéria muito agressiva, que pode causar várias doenças infantis, como meningite, bronquiolite (infecção dos bronquíolos, doença muito grave e por vezes letal), pneumonia, osteomielite (infecção dos ossos; doença muito grave, que pode ter sequelas após a cura, e letal quando for generalizada), sepses (infecções generalizadas), pericardite (infecção do pericárdio – parte externa do coração), endocardite (infecção do endocárdio – parte interna do coração).

DESIDRATAÇÃO

A desidratação é uma situação comum que acomete todos os anos milhares de crianças, muitas vezes causando até a morte. Apesar de ser um estado grave, é de fácil tratamento e prevenção, desde que os sintomas sejam reconhecidos a tempo para se tomar os devidos cuidados.

A desidratação é a perda excessiva de água do organismo acompanhada da perda de sais minerais e orgânicos, que ocorre quando a criança, ou até mesmo o adulto, tem diarreia, principalmente acompanhada de vômitos.

O corpo humano tem em média 60% do peso formado por água. Essa porcentagem pode variar para mais ou para menos, conforme a quantidade de gordura do organismo. As crianças têm 75% do seu peso formado por água, enquanto o idoso tem apenas 53% para os homens e 46% para as mulheres, em média. Quanto maior a quantidade de gordura no corpo, menor a quantidade de água que afetará o peso e o metabolismo da pessoa.

Isso é importante porque qualquer perda de água do corpo da criança poderá afetar profundamente o seu peso e metabolismo. É preciso estar sempre alerta para isso, já que as crianças se desidratam facilmente. Muitas vezes elas não comunicam que estão com sede ou não conseguem ingerir líquidos, o que pode agravar o quadro.

Uma pessoa saudável perde, em média, 2,5 litros de água por dia, por urina, fezes ou suor. Para haver um equilíbrio das funções é necessário haver uma reposição, bebendo-se o mesmo volume de líquidos todos os dias.

O paciente ou os pais da criança que apresentar a desidratação devem ficar alertas. A criança deve tomar muito líquido mesmo que não esteja se alimentando corretamente. Muitas vezes ela pode ter desidratação apesar de estar ingerindo líquidos.

Causas e sintomas da desidratação

O principal sintoma de uma criança desidratada é a sede. Além disso, ela apresenta as mucosas secas, o que pode ser constatado pela boca sem saliva. Os olhos ficam ressecados e fundos. A pele se torna mais seca e forma pregas quando pinçada. Na criança pequena, que ainda tem a moleira aberta ou fontanela, esta se apresenta deprimida ou baixa.

A causa mais comum da desidratação é a diarreia. No verão, a incidência de doenças gastrintestinais é grande, não só pelo número de vírus causadores de diarreia, conhecida então como diarreia de verão, como também pela contaminação dos alimentos por bactérias.

As pessoas, muitas vezes, não se preocupam em colocar os alimentos na geladeira e, com isso, as bactérias encontram um meio propício para se proliferar, contaminando-os.

Uma vez ingeridos estes alimentos contaminados, ocorre uma alteração nos intestinos. Eles começam a trabalhar mais rapidamente para eliminar aquilo que está prejudicando o organismo, causando a diarreia. Se este pro-

cesso não for controlado, a criança começa a eliminar muita água junto com as fezes, podendo entrar em desidratação.

Para melhorar o quadro da criança, os pais devem alimentá-la com bastante líquidos, como água, chá e sucos, e alimentos leves e sem gordura, como bolachas de água e sal, frutas, arroz cozido etc.

Nos casos leves, o ideal é dar para a criança o soro caseiro ou utilizar fórmulas industrializadas. Muitos postos de saúde oferecem soros reidratantes, de fácil preparo. Quando a desidratação se torna intensa, a critério do médico, é necessário dar o soro por via sanguínea e só suspender quando o grau de hidratação estiver estabilizado.

O vômito também pode levar à desidratação. Nesse caso, uma dieta leve e o soro reidratante ajudam bastante. Sempre que houver suspeita de desidratação, e para evitar que o quadro se agrave, é necessário procurar um médico para que ele possa avaliar o estado da criança e determinar a necessidade de medicamentos e as condutas adequadas.

O aumento da sudorese também pode levar à desidratação, como nos casos de febre elevada, em que o aumento da temperatura do corpo amplia a eliminação de água pelo suor e pela respiração. A exposição prolongada ao sol ou outra fonte de calor intenso aumenta o suor, levando também à desidratação.

É muito importante que no verão as pessoas tomem certos cuidados, como o uso de roupas leves, de preferência de algodão, que auxiliam na transpiração. Nos dias quentes, deve-se tomar bastante líquido para repor as perdas provocadas pelo calor. Um dado relevante: deve-se ter cuidado com a água que se bebe e usar sempre água filtrada ou fervida e tratada com cloro, quando esta vier de poço.

Como fazer o soro caseiro

- Dilua em um copo d'água filtrada e fervida uma pitada de sal e três pitadas de açúcar, misturando bem.
- Ofereça para a criança à vontade, a cada 20 minutos, e após cada evacuação líquida, se houver diarreia.

Para evitar a desidratação

- Dar à criança líquidos várias vezes ao dia.

- Lavar as mãos depois de usar o banheiro.
- Lavar as mãos antes de preparar alimentos ou de lavar mamadeiras.
- Lavar bem as frutas e vegetais.
- Esterilizar as mamadeiras e chupetas e todos os utensílios usados para preparar o alimento do bebê.
- Vestir roupas leves, de preferência de algodão. Evitar usar roupas com poliéster ou fibras sintéticas que impeçam a transpiração normal.
- Manter as crianças em ambientes ventilados e evitar banhos de sol nos horários em que a radiação está mais forte (entre as 10h e 14h).
- Não compartilhar toalhas, esponjas ou roupas.

VÔMITO

A causa mais comum de vômito e diarreia é a infecção viral. O vômito e a diarreia podem aparecer separadamente ou juntos. O vômito precede a diarreia, e pode haver febre durante este estágio.

O vômito é a projeção para fora do organismo de uma grande porção do conteúdo do estômago através da boca. Esse mecanismo se deve a grandes contrações do estômago. Mas a regurgitação e o refluxo são normais em crianças com menos de 15 meses, e acontecem geralmente após a refeição.

A criança normalmente regurgita pequenas quantidades de leite após ou durante as mamadas enquanto arrota. A amamentação muito rápida e a deglutição de ar podem ser a causa disto também, o que pode ser resolvido com o uso de mamadeiras com chupetas mais firmes e buracos menores, além de a mãe auxiliar o bebê a arrotar mais facilmente. A regurgitação excessiva pode ser decorrente do excesso de alimentação, o que causa problemas futuros como a obesidade.

Entretanto, o vômito pode significar um problema sério. Os vômitos repetidos em jato podem indicar a estenose pilórica ou refluxo gastroesofágico. A obstrução do intestino delgado alto por aderências duodenais causa o vômito bilioso.

Os distúrbios do metabolismo, como a síndrome andreogenital e a galactosemia, podem apresentar como sintoma o vômito. Mas deve-se notar se o vômito não vem seguido de febre e letargia, pois pode significar uma infecção mais séria, como a septicemia ou a meningite.

Quando há vômito, deve-se encaminhar o paciente pediátrico ao médico imediatamente

- A criança não urina por mais de 8 horas.
- A criança chora e não produz lágrimas.
- Aparece algum vestígio de sangue no vômito (mas não de sangramento do nariz).
- Há alguma dor abdominal persistente por mais de 4 horas.
- A criança vomita um fluido claro mais de três vezes.
- A criança está confusa e delirando.
- O pescoço está rígido.

DIARREIA

A diarreia consiste em fezes mais líquidas e mais frequentes do que no estado normal, indicando sintoma de alguma moléstia. O melhor indicador da gravidade da diarreia é a sua frequência. Uma leve diarreia é passageira; a moderada significa uma perda significativa de água.

Isso não significa que uma séria infecção está presente. Mas o quadro será preocupante se a criança apresentar anorexia, vômitos, perda de peso e falha em ganhar peso. Os bebês em fase de amamentação tendem a evacuar frequentemente de forma espumosa, principalmente se não estiverem recebendo alimentos sólidos.

O aparecimento súbito da diarreia com vômito, fezes sanguinolentas, febre, anorexia ou apatia pode ser causado por uma infecção, devendo-se chamar um médico para controlar a situação.

A diarreia de pequena intensidade, que persiste por várias semanas ou meses, pode resultar de várias condições, como:

- A enteropatia por glúten (doença celíaca), que causa a má-absorção das gorduras provocada pelo glúten da proteína do trigo, resultando em má nutrição, anorexia e fezes volumosas, com mau cheiro. Isso pode ser revertido se o glúten for retirado da dieta da criança, assim como os seus derivados.

- Fibrose cística é a insuficiência pancreática, resultante do déficit de tripsina e lipase, causando grandes perdas de proteínas e gorduras pelas fezes, com consequente desnutrição e retardo no crescimento.
- Má-absorção de açúcares.
- Gastroenteropatia alérgica causada pela proteína do leite, em razão da intolerância ao alimento, causando vômitos e diarreia. A eliminação do alimento e de seus derivados pode ajudar a melhorar a situação.

Um vírus intestinal pode causar diarreia, assim como algum alimento ao qual a criança seja sensível. A primeira precaução antes de adotar uma nova dieta é dar bastante líquido à criança, a fim de evitar a desidratação, recuperando a água expelida.

Infelizmente, os remédios para conter a diarreia não resolvem muito; a melhor maneira é adotar uma nova dieta, a fim de controlar a situação. A melhor dieta vai depender da criança e do estágio em que ela se encontra.

Quando há diarreia, deve-se encaminhar o paciente pediátrico imediatamente ao médico

- A boca está mais seca que o normal.
- Aparecem sinais de sangue nas fezes.
- Há cólicas abdominais frequentes.
- Se a criança foi mais de oito vezes ao banheiro nas últimas 8 horas.
- Se a diarreia é líquida (água) e o vômito produz fluidos claros por mais de três vezes.
- Se há muco ou pus nas fezes.
- Se a criança estava com alguma pessoa que apresentava diarreia viral ou bacteriana.
- Apresenta febre por mais de 72 horas.

Tratamento

Dar à criança bastante líquido, água e sucos nas primeiras 24 horas. Após essas 24 horas, deve-se acrescentar leite à dieta, mas não deve ser usado leite fervido, pois ele concentra proteína para ser acumulada no organismo.

Fazer uma dieta leve, com frutas, arroz, torradas e sopas, evitando vegetais crus, comidas apimentadas e produtos industrializados.

MONONUCLEOSE INFECCIOSA

A mononucleose infecciosa, conhecida popularmente como doença do beijo, vem sendo reconhecida já há algum tempo. Cientistas determinaram que 90% dos casos da doença são causados pelo vírus Epstein-Barr (EBV), um membro do grupo herpes. Outros casos de mononucleose são causados pelo citomegalovírus e pelo vírus da herpes.

Os cientistas acreditam que o conhecimento maior do funcionamento normal e anormal do sistema imunológico é o responsável pela compreensão do vírus EBV e da doença benigna que causa a mononucleose, das mais brandas até as mais fatais.

Epstein e Barr são dois cientistas britânicos que descobriram o vírus EBV (por isso o nome). Eles encontraram evidências deste vírus nas células B dos linfócitos em pacientes com uma forma rara de câncer do sistema linfático. Este câncer é conhecido como linfoma de Burkitt e ocorria principalmente na África.

A mononucleose é conhecida como doença do beijo porque acredita-se que adolescentes e adultos jovens podem transmitir o vírus para outra pessoa por meio de um beijo prolongado na boca. Compartilhar copos e garrafas ou latas de bebidas também pode ser causa da transmissão do vírus.

A doença ocorre apenas em pessoas que não tinham anticorpos previamente para o vírus. Mas em alguns adultos são encontrados os anticorpos para o EBV. Isso quer dizer que a pessoa, em alguma fase da vida, foi infectada pelo vírus. O corpo humano produz anticorpos para atacar e destruir o vírus, e esse anticorpo específico pode ser detectado por meio de exame de sangue nos pacientes que já foram infectados pelo vírus.

Qualquer um, em qualquer idade, pode estar sujeito à doença. Entretanto, os casos são mais frequentes em crianças e idosos, e 70 a 80% dos casos documentados envolvem pessoas na faixa etária dos 15 aos 30 anos de idade. Não há uma estação em que apareçam mais casos da doença, mas estudos sugerem que os casos são mais comuns no começo da primavera.

O vírus EBV, que causa a mononucleose, infecta dois tipos de células: as células das glândulas salivares, onde se reproduz, e os leucócitos do sangue, nos linfócitos B. O vírus pode ser encontrado na saliva da maioria dos pacientes até 6 meses após a doença ter desaparecido.

O vírus está regularmente presente nas secreções da faringe durante a vida. O EBV é detectado por sua habilidade em transformar os linfócitos do

sangue do cordão em linfoblastos de crescimento contínuo que abrigam DNA virótico EB e expressam o antígeno nuclear EBV. A atividade transformadora é uma propriedade biológica do vírus restrita aos linfócitos B.

Como é um vírus do grupo herpes, após o indivíduo ser infectado, o EBV permanece no corpo por toda a vida. Pessoas que já foram infectadas com o vírus são potenciais transmissores, servindo de reservatório para a transmissão da doença. Entretanto, a transmissão de pessoa para pessoa é difícil de ser rastreada. Não é possível saber por quanto tempo a pessoa está infectada. Entretanto, o período de comunicabilidade começa após os sintomas surgirem e a doença é altamente contagiosa após o surgimento destes.

Depois de um período de 2 a 7 semanas após a exposição ao vírus, há possibilidade de se desenvolverem os sintomas. Mas os pacientes não necessitam ficar isolados, e familiares não correm risco de pegar a doença. A mononucleose é difícil de pegar, já que é necessário ser transmitida por meio de contato direto da saliva que contenha o vírus.

Para se evitar o contágio da doença, as pessoas devem evitar a troca de fluidos corporais, como saliva, com alguém que recentemente teve a doença. No momento, não há nenhuma vacina disponível para prevenir a mononucleose.

Como reconhecer a doença

Os sintomas da mononucleose podem levar dias ou meses para aparecer e se desenvolver, mas podem desaparecer em 1 a 3 semanas. Após o período de incubação do vírus, que leva de 4 a 7 semanas, surge um mal-estar vago, semelhante à gripe, fadiga, dor de cabeça e calafrios, seguidos de febre alta, dor de garganta e aumento dos gânglios linfáticos, em especial na parte de trás do pescoço e também nos braços e virilha. Esses sinais e sintomas podem confundir, uma vez que qualquer órgão pode ser afetado.

Em adolescentes e adultos jovens, a doença se desenvolve lentamente e os sintomas iniciais são vagos. A maior queixa é da pessoa não estar se sentindo bem, com perda do apetite, dor de cabeça e cansaço. Mais tarde os outros sintomas costumam aparecer.

A febre alta dura aproximadamente 5 dias e, às vezes, continua intermitentemente por 1 a 3 semanas. Essa febre duradoura caracteriza a complicação bacterial. O aumento dos gânglios linfáticos varia do tamanho de um feijão a um pequeno ovo, e esse inchaço desaparece em poucos dias. Pode

haver também um aumento do baço, enquanto o fígado pode aumentar em 20% o seu tamanho.

Na criança, a mononucleose pode produzir um quadro diferente. Ela pode ter uma leve dor de garganta ou amigdalite, ou até nenhum sintoma, de modo que a doença passa despercebida.

Quando os sintomas da mononucleose aparecem, o corpo reage de diferentes maneiras e a doença pode ser detectada por meio de exames laboratoriais de sangue. Os linfócitos aumentam em número, um processo chamado de linfocitose, em uma atividade atípica envolvendo a luta dos glóbulos brancos contra o vírus. O corpo produz anticorpos, ou proteínas específicas, para se proteger contra o EBV.

Para diagnosticar a doença, é importante verificar os sintomas, porque a enfermidade pode se mascarar e os sintomas serem confundidos com outras doenças, como sarampo ou rubéola; o aumento dos gânglios pode significar um tipo de câncer e a dor no pescoço pode sugerir uma meningite.

Com o intuito de descartar qualquer uma dessas doenças, é necessário fazer um exame de sangue para verificar a existência do vírus ou de anticorpos contra ele, que poderá excluir qualquer possibilidade de outra doença.

O primeiro teste pode detectar um aumento dos linfócitos e um segundo teste pode confirmar a doença. Se este segundo teste apresentar um aumento dos anticorpos heterofílicos, pode-se confirmar a mononucleose. Esses testes podem detectar que o sistema imunológico do corpo está lutando contra o EBV.

Tratamento

A mononucleose infecciosa geralmente se resolve em 1 a 4 semanas, mas pode persistir por meses ou anos. As sequelas são incomuns e os casos de morte raros.

Na realidade não há um tratamento específico para a mononucleose. O seu tratamento é sintomático, já que não há nenhum medicamento específico para combatê-la. Os antibióticos não têm valor, a menos que haja uma infecção bacteriana secundária.

O paciente deve ficar em repouso durante a fase aguda de febre alta e mal-estar, ou quando os casos envolvem problemas hepáticos. Exercício extenuante deve ser evitado enquanto o baço estiver aumentado. Uma dieta balanceada e muito líquido são recomendados.

Os analgésicos com salicilato, como a aspirina e AAS, devem ser evitados, e para controlar dor de cabeça, febre e dor muscular, deve-se tomar outro tipo de analgésico, como o paracetamol.

Mais de 90% dos casos de mononucleose são benignos e não ocorrem complicações, e mesmo se a fadiga e a fraqueza continuarem por mais de 1 mês não há com o que se preocupar. A doença pode ser mais grave e duradoura em adultos com mais de 30 anos.

Os casos de morte são raros, como quando acontece obstrução e complicações de vias aéreas superiores, ruptura do baço, inflamação do coração ou de tecidos que envolvem o órgão ou envolvimento do sistema nervoso central. Os corticosteroides são usados para estas complicações. Se houver a ruptura do baço, é necessária uma cirurgia para removê-lo.

Outra complicação que requer uma atenção especial é quando há uma pequena inflamação do fígado, aparecendo a hepatite. Essa forma da doença raramente é séria, mas requer cuidados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castro JC. Apostila do Módulo de Semiologia Pediátrica da disciplina de Semiologia Médica I da Faculdade de Medicina da UFMG. Disponível em: http://www.medicina.ufmg.br/ped/2005/programa_5p_semio_i_1_05.pdf.
2. Dundee FD, Dundee DM, Noday DM. Pediatric counseling and medication management services: opportunities for community pharmacists. J Am Pharm Assoc (Wash). 2002 Jul-Aug;42(4):556-66; quiz 566-7.
3. Karande S, Sankhe P, Kulkarni M. Patterns of prescription and drug dispensing. Indian J Pediatr. 2005 Feb;72(2):117-21.
4. Lal LS, Anassi EO, McCants E. Documentation of the first steps of pediatric pharmaceutical care in a county hospital. Hosp Pharm. 1995 Dec;30(12):1107-8, 1111-2.
5. Lawrence RM, Lawrence RA. Given the benefits of breastfeeding, what contraindications exist? Pediatr Clin North Am. 2001 Feb;48(1):235-51. Review.
6. Nilaward W, Mason HL, Newton GD. Community pharmacist-child medication communication: magnitude, influences, and content. J Am Pharm Assoc (Wash). 2005 May-Jun;45(3):354-62.
7. Wilson JT. Pediatric pharmacology: the path clears for a noble mission. J Clin Pharmacol. 1993 Mar;33(3):210-2.

CAPÍTULO 27

Pacientes hebiátricos

INTRODUÇÃO

A hebiatria é a especialidade médica que acompanha a adolescência de um paciente, que é o período entre a infância e a fase adulta. Esse período é comumente definido pelo rápido início do crescimento biológico e psicológico e pelo desenvolvimento prévio para a segunda década da vida.

Fatores sociais e o meio ambiente influenciam o início, a duração e o término da adolescência. Na próxima década, o número de adolescentes irá aumentar, e no grupo dos adolescentes haverá um número maior de etnias e minorias raciais do que na população em geral. Esse aumento substancial nessa faixa etária demandará um melhor serviço de assistência social. O grupo dos adolescentes provavelmente é o que tem a menor probabilidade no Brasil de possuir um seguro-saúde. Os farmacêuticos, em seu dia a dia de atenção farmacêutica, necessitam de um cuidadoso conhecimento das mudanças biológicas e sociais, associadas a mudanças do meio ambiente e à distribuição econômica e étnica, que afetam a previsão dos serviços de saúde para adolescentes.

Para realizar um perfeito acompanhamento deste grupo de pacientes, é necessário em primeiro lugar solicitar autorização para o responsável legal para realizar o seguimento. Antes de realizar a anamnese farmacêutica, é preciso conhecer as peculiaridades deste tipo de paciente, conforme veremos nos tópicos a seguir.

PUBERDADE

A puberdade é definida como um processo sequencial biológico que conduz à reprodução. O início e o tempo de puberdade variam de acordo com o sexo, o grupo populacional e o indivíduo. Durante a puberdade, ocorrem alterações no sistema endócrino e nos sistemas nervoso central e adrenal, que causam mudanças no crescimento esquelético e na massa corporal, bem como a aquisição de características sexuais secundárias. O mecanismo responsável pela iniciação da puberdade se dá por meio da ativação do eixo gonadal pituitário-hipotalâmico, que ainda é desconhecido.

As taxas/proporção (SMR) da maturidade sexual de Marshall e Tanner são úteis na monitoração do desenvolvimento das características sexuais secundárias, que somatizam as manifestações da atividade adrenal e gonadal. Essa proporção correlaciona mais a idade óssea do que a idade real. As SMR para garotas são o desenvolvimento dos seios e pelos pubianos. As mudanças para garotos são o desenvolvimento dos órgãos genitais e pelos pubianos.

A idade média da menarca nos Estados Unidos é de 13,3 a 14,3 anos, enquanto a fase espermática ocorre entre 13,5 e 14,5 anos. A duração média da puberdade para garotas é de 4 anos, podendo variar de 1,5 até 8 anos, e para garotos são 3 anos, podendo variar de 2 a 5 anos. No entanto, o tempo e a duração desses eventos variam de adolescente para adolescente em razão das ordens sequenciais de desenvolvimento e crescimento. A monitoração desses eventos, a história e exames médicos são úteis na identificação das desordens que se manifestam na adolescência.

Crescimento esquelético

Durante esse período, as mulheres ganham 9,0 +/− 1,03 cm/ano e alcançam a altura adulta de 1,63 cm aos 16 anos; os homens ganham 10,3 +/− 1,54 cm/ano e alcançam a altura adulta de 1,77 cm aos 18 anos. A avaliação do crescimento esquelético no adolescente deve ser feita por meio de uma curva de velocidade da altura, considerando a taxa de maturidade sexual.

Mudanças na composição corporal

Durante o crescimento, o peso aumenta 40%. A massa magra muscular aumenta em garotos 80-90% e diminui em garotas 75-80%. Em garotos a

gordura aumenta 4,3-11,2% na puberdade tardia e é distribuída primariamente no tronco. Nas garotas, a gordura aumenta 15,7-26,7% e é depositada na pelve, na parte superior das costas e nos braços. Após o crescimento completo, a massa muscular é maior em garotos que em garotas.

Mudanças cardiorrespiratórias

Na puberdade, as batidas, a produção cardíaca e a pressão sanguínea aumentam e a velocidade das batidas diminui. O pulmão aumenta de capacidade e tamanho. A laringe masculina, sob influência de androgênios, desenvolve um ângulo de 90° na cartilagem tireóidea anterior; as cordas vocais são três vezes mais compridas que as femininas. Essas mudanças tornam a voz mais grave.

Desenvolvimento psicológico

A adolescência é frequentemente vista como um período tumultuado. No entanto, muitos adolescentes passam pela puberdade sem nenhuma perturbação em suas vidas. O clínico precisa averiguar de qualquer forma se o desenvolvimento psicossocial é normal. A adolescência envolve uma série de mudanças que, se controladas, permitem uma vida adulta normal. Essas mudanças incluem separação da família, maturidade da identidade sexual, planos para educação e carreira e o desenvolvimento da intimidade. Adolescentes sempre passam por mudanças cognitivas de comportamento e sequelas sociais. A mudança cognitiva funcional não tem necessariamente relação com maturidade psíquica. O adolescente prematuro (idade entre 10 e 13 anos) tende a focar as mudanças psíquicas no corpo, o que pode afetar seu processo de maturidade.

A adolescência média (idade entre 14 e 16 anos) é o período de rápido crescimento, quando emergem os pensamentos formais e operacionais. Adolescentes começam a entender conceitos abstratos e podem questionar o julgamento dos adultos. Substituem o mundo egocêntrico do adolescente prematuro por um mundo sociocêntrico e começam a modular comportamentos impulsivos.

A adolescência tardia (idade entre 17 e 21 anos) é o período de estabelecer identidade e relacionamentos e o começo da assunção de seu papel na

sociedade. Os adolescentes tardios podem ser altruístas e ter conflitos com a família e a sociedade.

As famílias podem facilitar a adolescência ao proverem um aumento de responsabilidade e independência. Adolescentes requerem individualidade e envolvimento com a família e a sociedade para facilitar o desenvolvimento da identidade e da competência. Clínicos deveriam auxiliar esses processos, encorajando-os a fazer suas próprias colocações, ajudando adolescentes crônicos e assumindo mais responsabilidades com sua saúde.

Mudanças psicológicas associadas com a puberdade

Mudanças comportamentais específicas estão associadas à puberdade e ao seu período, com o envolvimento de androgênios nesse processo.

Garotos com níveis aumentados de testosterona tendem a iniciar sua atividade sexual e ser mais impacientes, irritáveis e agressivos. Níveis elevados de andrógenos adrenais têm relação com atividade masturbatória aumentada e comportamento heterossocial em mulheres.

Momento de maturidade

A puberdade está associada a uma sequela psicossocial comportamental. A maturidade física precoce em mulheres pode desencadear crises de identidade e associar-se a uma insatisfação com seu corpo e menor autoestima em geral. A maturação física precoce em homens está associada à iniciação precoce da atividade sexual, enquanto a maturação tardia em homens é associada com maior frequência a uma sequela psicológica negativa.

A maturidade tardia dos homens tende a prejudicar sua autoestima e levar a uma maior incidência de crise de identidade.

Mudanças ambientais

Mudanças no ambiente social podem afetar o estado de saúde. A família tende a exercer menor supervisão e permitir mais liberdade de escolha do tempo livre, algumas vezes promovendo ao adolescente a oportunidade de experimentar um comportamento de risco. O aumento da pobreza tem provocado efeitos negativos na saúde de crianças e adolescentes.

Ambiente legal

No Brasil, o Estatuto da Criança e do Adolescente garante o acesso destes aos serviços de saúde e, consequentemente, a uma atenção farmacêutica específica.

Morbidade e mortalidade

O conceito de que a adolescência é o período mais saudável da vida se baseia em medidas de morbidade e mortalidade que demonstram o estado funcional de saúde.

Mortalidade

As taxas de mortalidade são baixas, mas desde 1985 têm aumentado para adolescentes e adultos jovens. A maioria das mortes de adolescentes negros deve-se à violência, particularmente a acidentes com veículos automotores, homicídios e suicídios. Por outro lado, adolescentes brancos do sexo masculino têm alta taxa de morte por suicídio e acidentes automotores.

Acidentes não intencionais

Acidentes não intencionais ocasionaram mais da metade das mortes na faixa etária dos 10 aos 20 anos nos Estados Unidos.

Nos Estados Unidos, dirigir de forma arriscada responde por metade das colisões fatais, e motoristas adolescentes e adultos jovens (idade entre 15 e 24 anos) têm as maiores taxas de fatalidades por veículos automotores. O consumo de álcool está relacionado a acidentes fatais de bicicletas, barcos, skates e afogamentos. O suicídio é responsável por 13% das mortes nas idades entre 15 e 24 anos. Norte-americanos brancos do sexo masculino têm as maiores taxas de suicídio, enquanto adolescentes negros têm as menores. Entre as idades de 15 e 24 anos, os homicídios são responsáveis por 14% das mortes. Homicídio é a principal causa mortis de adolescentes e jovens adultos negros do sexo masculino, sendo responsável por 58 e 54% das mortes, respectivamente.

Adolescentes em áreas metropolitanas pobres têm maior probabilidade de ser vítimas de homicídios.

Doenças cardiovasculares são responsáveis por 1,4 a 4,1 mortes, enquanto doenças malignas causam 3,1 a 5,5 mortes por 100.000 habitantes com idade entre 10 e 24 anos.

Morbidade

A maior morbidade durante a adolescência decorre do uso descontrolado de substâncias entorpecentes (*substance abuse*), atividade sexual e acidentes. Causas adicionais incluem problemas mentais, esqueléticos e distúrbios reprodutivos.

Sistema esquelético

O rápido crescimento dos ossos longos e o fechamento das epífises ósseas estão associados a alguns problemas ortopédicos. Deslizamentos epifisários da cabeça do fêmur ocorrem primariamente no momento da explosão rápida do crescimento e são mais comuns em obesos. A doença de Osgood-Schlatter (osteocondrose da tuberosidade tibial) e a escoliose idiopática são distúrbios da adolescência. Neoplasias ósseas têm seu pico durante a adolescência.

Fraturas por conta de acidentes são comuns durante a adolescência.

Problemas reprodutivos da mulher

Problemas reprodutivos são uma causa comum de morbidade em mulheres jovens.

Ciclos anovulatórios: sangramento uterino disfuncional (DUB) é caracterizado por menstruações irregulares com ou sem presença de cólicas menstruais.

DUB primários resultam de ciclo anovulatório em que ocorrem oscilações do nível de estrogênio. Sem progesterona, o endométrio torna-se frágil e afilado, resultando em uma descamação intermitente e irregular, frequentemente com excessivo sangramento menstrual.

O diagnóstico diferencial inclui gravidez, estresse, súbita perda de peso, doença crônica, uso de drogas, distúrbio de coagulação e desordens da vagina, cérvix, útero e ovário. Ciclos anovulatórios podem prosseguir por 15 anos na menarca.

Dismenorreia: dismenorreia (cólica menstrual) primária ou secundária é a queixa principal das adolescentes que menstruam, sendo a maior causa

de faltas à escola. A dismenorreia primária é causada por contrações miometriais estimuladas por prostaglandina durante o ciclo ovulatório. A dismenorreia secundária está associada a infecções pélvicas, gravidez uterina e extrauterina, dispositivos intrauterinos e anormalidades congênitas.

A dismenorreia primária é tratada por supressão da produção de prostaglandina e/ou inibição da ovulação. Se não houver resposta aos contraceptivos orais e inibidores de prostaglandinas, uma avaliação posterior é necessária.

Doenças sexualmente transmissíveis (DST)

Adolescentes sexualmente ativos são a faixa etária com as maiores taxas de DST nos Estados Unidos.

Complicações incluem neoplasia cervical, intraepitelial, doença inflamatória pélvica, gravidez ectópica, infertilidade, câncer genital, infecção neonatal e AIDS.

Em junho de 1995, 2.184 casos de DST foram diagnosticados em jovens com idade entre 13 e 19 anos e 17.745 casos entre 20 e 24 anos. Quando uma DST é diagnosticada, o médico deve rastrear outras DST e aconselhar o paciente sobre os riscos.

Massas testiculares e varicoceles podem tornar-se evidentes durante a puberdade e normalmente são descobertas durante o exame físico de rotina. Correção cirúrgica pode ser indicada para aumentar a fertilidade e nas situações seguintes: desconforto genital, perda de volume testicular, análise do sêmen anormal ou teste anormal de liberação do hormônio luteinizante por estimulação hormonal.

Câncer testicular é raro em adolescentes, mas podemos aumentar a identificação precoce de tumores ensinando homens jovens a se autoexaminar.

Uso de drogas

Desde 1991 tem ocorrido uma inversão na tendência do baixo uso de drogas que ocorreu em 1980. Esse aumento foi acompanhado por uma percepção do perigo de tal comportamento.

Em 1994, 45,6% dos estudantes de ensino médio nos Estados Unidos relataram uso de substâncias ilícitas em algum período da vida. Taxas de uso contínuo de LSD e heroína entre estudantes do colegial aumentaram em 10,5 e 1,2%, respectivamente, e 3% desses estudantes também relataram uso de

crack. O uso contínuo de álcool e tabaco foi de aproximadamente 87 e 62%, respectivamente, entre esses estudantes em 1994. O consumo excessivo de álcool foi relatado em 31% dos estudantes de ensino médio e 40% dos estudantes de ensino superior. Iniciação às drogas durante a adolescência tem uma grande consequência negativa na saúde na fase adulta, incluindo os vícios mais comuns. Garotas relatam maior uso de cigarros, enquanto meninos usam álcool com mais frequência. Aproximadamente 19% dos adolescentes saem do ensino médio como fumantes e 21% dos adultos jovens são fumantes regulares. Estudos podem subestimar a verdadeira prevalência do uso de drogas, que varia de acordo com a região, idade e etnia. O uso de drogas geralmente aumenta com a idade. Adolescentes norte-americanos brancos têm alta taxa de prevalência para cigarros, álcool e muitas drogas ilícitas, seguidos de hispânicos brancos, afro-americanos e asiático-americanos.

PAPEL DO FARMACÊUTICO

As atividades de atenção farmacêutica com este tipo de paciente em nenhum momento devem conflitar com o âmbito médico, devendo todo e qualquer diagnóstico patológico e psicológico ser realizado pelos devidos profissionais de saúde (médicos e psicólogos).

O maior trabalho do farmacêutico no acompanhamento destes pacientes deve ser baseado nas orientações de saúde pública e prevenção primária, utilizando as informações contidas neste capítulo e atualizadas frequentemente, seguindo diretrizes da OMS e OPAS.

Orientações sobre o risco de consumo de drogas e sexo sem proteção devem fazer parte do processo de orientação farmacêutica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bethards B. Adolescent health care. American College of Obstetricians and Gynecologists; 2003.
2. Brumberg JJ. Fasting girls: the history of anorexia nervosa. New York: Vintage; 2000.
3. Erooga M, Masson HC. Children and young people who sexually abuse others: challenges and responses. London: Routledge; 1999.
4. McAnarney ER. Premature adolescent pregnancy and parenthood (monographs in neonatology). New York: Grune & Straton; 1983.

CAPÍTULO 28

Pacientes idosos

CONSIDERAÇÕES NA PRESCRIÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA PACIENTES IDOSOS

Para fins de definição em farmacoterapia, consideramos idosas as pessoas acima de 65 anos de idade. Estima-se que nos Estados Unidos este grupo de pacientes receba uma quantidade desproporcional de medicamentos: cerca de um terço de todas as prescrições.

Aumentando-se a idade do paciente, verificamos que elevam-se os custos de internação, o tempo de hospitalização e o risco de reações adversas a medicamentos (RAM). Estima-se que o custo com reações adversas previsíveis nos Estados Unidos seja de US$ 79 bilhões.

A partir de agosto de 1998, nos Estados Unidos, o FDA passou a exigir que os fabricantes de medicamentos incluam uma subseção na bula dos produtos com orientações sobre o uso em pacientes acima de 65 anos, com especial atenção a oito grupos de drogas: psicotrópicos, anti-inflamatórios não esteroidais, digoxina, antiarrítmicos, bloqueadores de canal de cálcio, hipoglicemiantes orais, anticoagulantes e quinolonas.

Mudanças na composição do organismo do idoso e a ação de drogas

O tecido adiposo aumenta em termos percentuais com o decorrer do tempo. Entre a idade de 25 e 75 anos, o tecido adiposo aumenta em 14-30% do peso corporal total. Esse fato pode resultar em um aumento significativo do volume de distribuição de drogas lipofílicas, como o diazepam, e contri-

bui para aumentar a meia-vida ou prolongar a acumulação tecidual e atrasar a eliminação desses tipos de medicamentos.

O volume do fluido extracelular, volume de plasma e a água total diminuem com a idade. Enquanto com 20 anos de idade a proporção de água total é de 55-60%, ela declina para 45-55% perto dos 80 anos de idade. Esse fato pode resultar em uma diminuição significativa do volume de distribuição de drogas hidrofílicas, como o lítio, e contribuir para aumentar o pico sérico destas substâncias e potencialmente sua toxicidade, exigindo o ajuste da dose por meio de monitorização terapêutica.

A diminuição do tamanho e do peso do fígado em 41% e do fluxo sanguíneo em 47% como efeitos da idade prejudicam a capacidade deste órgão de metabolizar drogas da circulação sistêmica. As reações metabolizadoras de fase I (hidroxilação, dealquilação, oxidação, redução, hidrólise) são reduzidas, levando à diminuição das dosagens de droga. Entretanto, as reações de fase II (conjugação e glucoronação) parecem não ser afetadas com a idade.

O rim é a principal via de excreção de muitos medicamentos, e o declínio na sua função com o decorrer da idade reduz sua capacidade de eliminar drogas que sejam primariamente excretadas pelos rins. O número total de glomérulos diminui cerca de 30-40% aos 80 anos de idade. Isso se reflete em um declínio no *clearance* de creatinina (ClCR), que não é necessariamente acompanhado por um aumento na creatinina sérica. Esse fato exige que a maior parte das drogas tenha sua dose ajustada para o idoso, bem como o intervalo entre doses. O ajuste de doses pode ser desenvolvido com base nas tabelas e no raciocínio demonstrado no capítulo de farmacocinética clínica.

Mudanças na sensibilidade aos medicamentos

Mudanças na afinidade da ligação das drogas aos sítios receptores, eventos pós-receptores e mecanismos de controle homeostático podem resultar em diferenças na sensibilidade intrínseca a medicamentos entre os pacientes idosos.

Uma resposta atenuada aos beta-adrenérgicos tem sido observada em pacientes idosos. Esse fato pode contribuir para uma redução ou ausência de resposta taquicárdica às ações vasodilatadoras de medicamentos bloqueadores de canal de cálcio ou hidralazina. Os idosos apresentam um aumento na resposta aos anticoagulantes orais e requerem doses menores de varfarina em comparação com pacientes jovens para conseguir o mesmo grau de anticoagulação.

Muitos estudos têm demonstrado um grau maior de depressão do sistema nervoso central com os benzodiazepínicos entre os idosos, apesar de as concentrações plasmáticas serem similares às da população jovem.

Drogas que contribuem para prejuízos funcionais

Como a mensuração da qualidade de vida vem sendo incorporada à avaliação de resultados de atendimento à saúde com uma frequência cada vez maior, os prescritores devem se conscientizar das possíveis diminuições no *status* funcional de pacientes idosos, que podem estar relacionadas a certos medicamentos.

Mudanças na mobilidade e riscos de queda podem ser precipitados por medicamentos, como aqueles que causam hipotensão ortostática, depressão do sistema nervoso central ou desordens dos movimentos.

Depressores do sistema nervoso central ou drogas com atividade anticolinérgica central podem contribuir para um declínio das funções cognitivas.

Nos Quadros 28.1 e 28.2, é possível verificar vários exemplos de drogas que causam prejuízo funcional e devem ser evitadas.

Quadro 28.1 Drogas que causam prejuízo funcional

Tipo de prejuízo funcional	Drogas
Artralgia, miopatias	Corticoides, lítio
Osteoporose, osteomalácia	Corticoides, fenitoína, heparina
Sintomas extrapiramidais, discinesia tardia	Neurolépticos, metildopa, metoclopramida
Neurites, neuropatias	Metronidazol, fenitoína
Vertigem	Ácido acetilsalicílico, furosemida
Hipotensão	Betabloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio, diuréticos, neurolépticos, vasodilatadores, antidepressivos, levodopa, benzodiazepínicos, metoclopramida
Retardo psicomotor	Neurolépticos, tricíclicos, benzodiazepínicos, anti-histamínicos
Hiperglicemia ou hipoglicemia	Betabloqueadores, diuréticos, corticoides, sulfonilureias
Desequilíbrio eletrolítico	Diuréticos
Demência, perda de memória	Metildopa, propranolol, reserpina, benzodiazepínicos, neurolépticos, amantidina, opioides, anticonvulsivantes
Depressão	Metildopa, betabloqueadores, corticoides

Quadro 28.2 Drogas que devem ser utilizadas com precaução em idosos

Drogas	Cuidados com a prescrição
Pentazocina	Efeitos sobre o sistema nervoso central, incluindo confusão e alucinações
Flurazepam	Aumento da meia-vida nos idosos, produzindo sedação prolongada, aumentando o risco de quedas e fraturas
Amitriptilina	Ação anticolinérgica potente e propriedades sedativas
Meprobamato	Risco de dependência e sedação
Clordiazepóxido	Aumento da meia-vida nos idosos, produzindo sedação prolongada, aumentando o risco de quedas e fraturas
Metildopa	Pode causar bradicardia, exacerbação de depressão
Clorpropamida	Meia-vida prolongada, pode causar hipoglicemia prolongada séria
Diciclomina, hioscina, propantelina	Podem provocar efeitos tóxicos nos idosos

PRINCÍPIOS DE PRESCRIÇÃO DE DROGAS PARA IDOSOS

1. Avaliar a necessidade da farmacoterapia. Sempre que possível deve-se tentar lançar mão de terapias não medicamentosas.
2. Traçar um histórico cuidadoso sobre hábitos e uso de medicamentos. Deve-se incluir drogas prescritas, não prescritas, fitoterápicos, álcool, cafeína e outras informações dietéticas e sobre alergias.
3. Conhecer a farmacologia das drogas prescritas.
   Aprofundar-se nas drogas mais utilizadas pelo paciente idoso.
4. Geralmente as doses prescritas devem ser menores, sobretudo para doenças crônicas, em que o objetivo é o controle, não a cura.
5. Monitorar níveis plasmáticos de drogas e sua resposta farmacológica. Os pacientes devem ser continuamente questionados sobre o efeito das drogas em relação à eficácia e efeitos colaterais.
6. Simplificar os regimes terapêuticos e encorajar a adesão ao tratamento. Pacientes idosos normalmente apresentam déficits de memória e, quanto mais simples forem os regimes posológicos, menor será o risco de esquecimento e troca de medicamentos.
7. Revisar regularmente o plano terapêutico e descontinuar as drogas desnecessárias. Acompanhamento constante garante melhores resultados terapêuticos.

8. Recordar as drogas que podem causar doenças. Efeitos adversos de drogas podem apresentar-se atipicamente nos idosos ou podem mimetizar doenças.

DOENÇA DE ALZHEIMER

O termo "demência" refere-se a uma série de sintomas encontrados geralmente em pessoas com doenças cerebrais e que resultam na destruição e perda de células cerebrais. A perda de células cerebrais é um processo natural, mas em doenças que levam à demência isso ocorre em ritmo acelerado e faz com que o cérebro da pessoa não funcione de uma forma normal.

Os sintomas da demência implicam, normalmente, uma deterioração gradual e lenta da capacidade mental do paciente, que nunca melhora. O dano cerebral afeta o funcionamento mental da pessoa (memória, atenção, concentração, linguagem, pensamento etc.) e isso, por sua vez, repercute no comportamento. Mas a demência não se limita apenas aos tipos degenerativos. Ela se refere a uma síndrome que nem sempre segue o mesmo curso de desenvolvimento. Em alguns casos, o estado da pessoa pode melhorar ou estabilizar por um determinado tempo.

Existe uma pequena percentagem de casos de demência que podem ser tratados ou são potencialmente reversíveis, mas na grande maioria dos casos a demência leva à morte. A maior parte das pessoas morre em razão de "complicações", como pneumonia, mais do que por causa da demência propriamente dita. No entanto, quando se manifesta em uma idade muito avançada, os efeitos tendem a ser menos graves.

Apesar de a doença de Alzheimer ser a forma mais comum de demência, existem diversos outros tipos.

De todas as pessoas com demência, entre 50 e 70% têm a doença de Alzheimer – uma doença degenerativa que destrói células do cérebro lenta e progressivamente. O seu nome vem de Aloïs Alzheimer, um psiquiatra e neuropatologista alemão que, em 1906, foi o primeiro a descrever os sintomas e os efeitos neuropatológicos da doença, como placas e entrançados no cérebro.

A doença afeta a memória e o funcionamento mental (p. ex., o pensamento e a fala), mas pode também conduzir a outros problemas, como confusão, mudanças de humor e desorientação no tempo e no espaço.

Inicialmente, os sintomas, como dificuldades de memória e perda de capacidades intelectuais, podem ser tão sutis que passam despercebidos tanto pela pessoa como pela família e pelos amigos. No entanto, à medida que a doença progride, os sintomas tornam-se cada vez mais visíveis e começam a interferir no trabalho rotineiro e nas atividades sociais.

As dificuldades práticas com as tarefas cotidianas, como vestir-se, lavar-se e ir ao banheiro, tornam-se gradualmente tão graves que, com o tempo, a pessoa fica completamente dependente.

A doença de Alzheimer não é infecciosa nem contagiosa; é uma doença terminal que causa uma deterioração geral da saúde. Contudo, a causa de morte mais frequente é a pneumonia, porque à medida que a doença progride o sistema imunológico deteriora-se, o que acarreta perda de peso e consequente aumento do risco de infecções da faringe e dos pulmões.

No passado, costumava-se usar o termo doença de Alzheimer em referência a uma forma de demência pré-senil, oposta à demência senil. Existe agora, contudo, uma melhor compreensão de que a doença afeta pessoas tanto abaixo como acima dos 65 anos de idade. Consequentemente, agora refere-se à doença como uma demência pré-senil ou senil de tipo Alzheimer, dependendo da idade da pessoa.

Com base na comparação de grandes grupos de pessoas com a doença de Alzheimer com outras que não foram afetadas, os investigadores sugerem que existem vários fatores de risco.

Isso significa que algumas pessoas são mais propensas a ter a doença do que outras. No entanto, é improvável que a doença tenha uma única causa. É mais provável que uma combinação de fatores conduza ao seu desencadeamento, com destaque para fatores particulares que diferem de pessoa para pessoa e que podem ser examinados a seguir.

Fator idade

Cerca de uma entre vinte pessoas acima dos 65 anos de idade e menos de uma entre cada mil pessoas com menos de 65 anos têm a doença de Alzheimer. No entanto, é importante notar que, apesar da tendência das pessoas de ficarem esquecidas com o passar do tempo, a maioria com mais de 80 anos permanece mentalmente lúcida. Isso significa que, apesar de a probabilidade de ter doença de Alzheimer aumentar com a idade, não é a idade avançada em si que provoca a doença.

Contudo, provas recentes sugerem que problemas relacionados com a idade, como a ateriosclerose, podem ser contribuintes importantes. Dado que as pessoas também vivem mais tempo do que no passado, o número de pessoas com a doença de Alzheimer e outras formas de demência provavelmente vai aumentar.

Fator sexo

Alguns estudos têm sugerido que a doença afeta mais as mulheres do que os homens. No entanto, isso pode ser uma interpretação equivocada, porque as mulheres vivem mais tempo do que os homens. Isso significa que, se os homens vivessem tanto tempo quanto as mulheres e não morressem de outras doenças, o número afetado pela doença de Alzheimer poderia ser sensivelmente igual ao das mulheres.

Fatores genéticos/hereditariedade

Para um número extremamente limitado de famílias, a doença de Alzheimer é uma disfunção genética. Os membros dessas famílias herdam de um dos pais a parte do DNA (a configuração genética) que provoca a doença.

Em média, metade dos filhos de um pai afetado vai desenvolver a doença. Para os membros das famílias que desenvolvem a doença de Alzheimer, a idade de incidência costuma ser relativamente baixa, normalmente entre os 35 e os 60 anos. A incidência é razoavelmente constante dentro da família.

Descobriu-se uma ligação entre o cromossomo 21 e a doença de Alzheimer. Uma vez que a síndrome de Down é causada por uma anomalia neste cromossomo, muitas crianças com a síndrome de Down desenvolvem a doença de Alzheimer caso alcancem a idade média, apesar de não manifestarem todos os sintomas.

Traumatismos cranianos

Tem se afirmado que uma pessoa que sofreu um traumatismo craniano grave corre um risco maior de desenvolver a doença de Alzheimer. O risco torna-se maior se, no momento da lesão, a pessoa tiver mais de 50 anos, tiver um gene específico (apoE4) e tiver perdido os sentidos logo após o acidente.

Outros fatores

Não há dados conclusivos para se afirmar que um determinado grupo de pessoas, em particular, é mais ou menos propenso à doença de Alzheimer. Raça, profissão, situações geográficas e socioeconômicas não determinam a doença. No entanto, já há muitos dados que sugerem que pessoas com um elevado nível de educação têm um risco menor do que as que possuem um nível baixo de educação.

A doença de Alzheimer geralmente não é hereditária. Portanto, não se origina de genes transmitidos pelos pais de uma pessoa. Mesmo que no passado vários membros da família tenham sido diagnosticados com a doença de Alzheimer, isso não significa que um outro membro da família venha necessariamente a desenvolvê-la. No entanto, uma vez que a doença é tão comum nos mais velhos, não é improvável que dois ou mais membros da família acima dos 65 anos a tenham.

Mesmo que haja ou não outros membros da família com a doença de Alzheimer, qualquer um corre o risco de vir a ter a doença em uma determinada fase. De qualquer forma, sabe-se que existe um gene que pode contribuir para esse risco.

Esse gene encontra-se no cromossomo 19 e é responsável pela produção de uma proteína denominada apolipoproteína E (ApoE). Existem três tipos principais desta proteína, um dos quais (ApoE4), embora raro, propicia a ocorrência da doença de Alzheimer; contudo, ele não causa a doença, apenas aumenta a probabilidade.

Por exemplo, uma pessoa de 50 anos teria uma chance de 2 em 10.000 de desenvolver a doença de Alzheimer, em vez de 1 em 1.000 como é habitual, podendo de fato nunca vir a desenvolvê-la. Apenas metade das pessoas com a doença de Alzheimer tem ApoE4, e nem todas com ApoE4 têm a doença.

A doença de Alzheimer é uma forma de demência, mas não se origina necessariamente dos mesmos fatores das outras formas de demência. Mas, apesar da série considerável de investigações, a causa real da doença permanece desconhecida. Não existe um único teste que determina se alguém tem a doença de Alzheimer. Ela é diagnosticada preferencialmente por meio de um processo de eliminação, assim como de um exame minucioso do estado físico e mental da pessoa, em vez da detecção de uma prova da doença.

Pode-se efetuar uma bateria de testes (p. ex., análises de sangue e urina), de forma a avaliar a possibilidade de existirem outras doenças que possam

explicar a síndrome de Alzheimer ou agravar um caso já existente da doença.

Além disso, estão sendo desenvolvidos alguns métodos de visualização do cérebro que produzem imagens do cérebro vivo, revelando assim possíveis diferenças entre os cérebros das pessoas com a doença de Alzheimer e os dos indivíduos não afetados. Esses testes oferecem um meio sem risco e indolor para examinar o cérebro de uma pessoa viva.

Apesar de não conduzirem a um diagnóstico exato da doença de Alzheimer, alguns médicos podem utilizar uma ou mais dessas técnicas para reforçar o diagnóstico.

Tratamento

Por enquanto não existe tratamento preventivo ou curativo para a doença de Alzheimer. Existe uma série de medicamentos que ajudam a aliviar alguns sintomas, como agitação, ansiedade, depressão, alucinações, confusão e insônia. Infelizmente, esses medicamentos são eficazes apenas para um número limitado de pacientes e por um breve período de tempo, além de poderem causar efeitos secundários indesejados. Por isso, geralmente aconselha-se evitar a medicação, a menos que seja realmente necessária.

Descobriu-se que os pacientes portadores de Alzheimer têm níveis reduzidos de acetilcolina – um neurotransmissor (substância química responsável pela transmissão de mensagens de uma célula para outra) que intervém nos processos da memória.

Foram introduzidos em alguns países determinados medicamentos que inibem a acetilcolinesterase (tacrina, revastigmina, donepezil, metrifonato, galantamina), enzima responsável pela destruição da acetilcolina. Em alguns pacientes esses medicamentos melhoram a memória e a concentração. Além disso, existem provas de que esses medicamentos têm a capacidade de abrandar temporariamente a progressão dos sintomas, mas não existem provas de que interrompam ou revertam o processo de destruição das células. Esses medicamentos tratam os sintomas, mas não curam a doença. Uma vez que os países europeus têm uma legislação amplamente diferenciada, recomenda-se que seja consultado um especialista em todos os casos.

Outros agentes sob estudo serão liberados para uso brevemente, mas são paliativos, como os anteriores, ainda que exerçam efeito visível. Essas substâncias são: vitamina E, selegilina, estrogênio, anti-inflamatórios não este-

roidais. À medida que novas descobertas forem feitas a respeito do mecanismo do Alzheimer, provavelmente surgirão novas alternativas terapêuticas.

A terapia comportamental já demonstrou sua eficácia para o tratamento de transtornos afetivos, e essa técnica pode ser usada algumas vezes para tratar esses sintomas nos pacientes com Alzheimer. Da mesma forma, outras psicoterapias podem ajudar a controlar sintomas afetivos nesses pacientes. Psicoterapias direcionadas para o tratamento do déficit cognitivo no Alzheimer não apresentaram resultados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Allain H, et al. Comparative effects of pharmacotherapy on the maintenance of cognitive function. Eur Psychiatry. 2001 Jan;16(Suppl 1):35s-41s.
2. Bennet WM, et al. Drug prescribing in renal failure. Dosing guidelines for adults. Philadelphia: American College of Physicians.
3. Classen DC, et al. Adverse drug events in hospitalized patients. JAMA. 1997;277(4):301--6.
4. Conn DK. Cholinesterase inhibitors. Comparing the options for mild-to-moderate dementia. Geriatrics. 2001 Sep;56(9):56-7.
5. De Deyen PP, et al. Scales to assess efficacy and safety of pharmacologic agents in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. J Clin Psychiatry. 2001;62(Suppl 21):19-22.
6. Duckett L. Alzheimer's dementia: morbidity and mortality. J Insur Med. 2001;33(3):227-34.
7. Fazzbender K, Master C. Alzheimer's disease: molecular concepts and therapeutic targets. Naturwissenschaften. 2001 Jun;88(6):261-7.
8. Hall WJ. Update in geriatrics. Ann Intern Med. 1997;127:557-64.
9. Irrizary MC, Hyman BT. Alzheimer disease therapeutics. J Neuropathol Exp Neurol. 2001 Oct;60(10):923-8.
10. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality: A cost of illness model. Arch Intern Med. 1997;157:2089-96.
11. McCormack JP, et al. Simple approach to dosage adjustments in patients with renal impairment. Am J Health-Syst Pharm. 1997;54:2505-9.
12. Ministério da Saúde. Dados do Datasus. Disponível em: http://www.saude.gov.br.
13. Nagle BA, Erwin WG. Geriatrics. In: DiPro JT, et al. Pharmacotherapy. A pathophysiologic approach. 3. ed. Stanford, Connecticut: Appleton and Lange; 1997. p. 87-100.
14. Owens NJ, et al. The relationship between comprehensive functional assessment and optimal pharmacotherapy in the older patient. DICP. 1989;23:847-54.
15. Willcox SM, et al. Inappropriate drug prescribing for the community-dwelling elderly. JAMA. 1994;272:292-6.

CAPÍTULO 29

Uso racional de antibióticos

INTRODUÇÃO

Atualmente o grande desafio para o profissional farmacêutico é participar ativamente da antibioticoterapia, zelando pelo seu uso racional; porém, nem sempre este profissional sente-se apto para discutir com o médico e opinar na escolha correta do agente antimicrobiano ou alterar posologia, tempo de tratamento e plano terapêutico.

Podemos dividir a utilização de antibióticos em duas grandes vertentes, que seriam o uso ambulatorial e o uso hospitalar (em infecções hospitalares).

Atualmente utilizam-se os princípios de medicina baseada em evidências para a escolha da antibioticoterapia adequada para cada tipo de paciente e infecção. Por causa desse fato, o farmacêutico pode, por meio da busca de protocolos clínicos atualizados e confiáveis, encontrar a conduta mais adequada para aquele paciente, utilizando também as habilidades em seguimento de pacientes, farmacocinética clínica e gerenciamento de reações adversas, entre outras habilidades e conhecimentos.

Independentemente da origem do processo infeccioso (ambulatorial ou nosocomial), é importante discutirmos alguns aspectos relevantes, como o agente etiológico, flora local, sensibilidade aos agentes, aspectos relacionados ao paciente, aspectos relacionados às drogas. E para desenvolvermos essa abordagem iremos discutir mais profundamente esses tópicos.

Considerando que os antibióticos interferem na flora do indivíduo e também no ambiente, e que o uso inadequado exerce uma pressão relativa

sobre o aparecimento de cepas altamente resistentes, é importante conhecer quais são os usos inadequados de antimicrobianos.

USO INADEQUADO DE ANTIMICROBIANOS

- Escolha incorreta.
- Dosagem inadequada.
- Tempo de utilização incorreto.
- Utilização como terapêutica de prova em pacientes febris sem diagnóstico definido.
- Via de administração inadequada.

Nos Estados Unidos estima-se que o mau uso pode alcançar 50% das prescrições envolvendo antimicrobianos, e não podemos nos esquecer de que a incidência de efeitos colaterais destes agentes pode chegar a 20%. Esses fatos justificam a preocupação do farmacêutico para garantir o uso racional destes agentes.

PRINCÍPIOS GERAIS PARA O USO DE ANTIBIÓTICOS

1. É necessário o conhecimento do espectro de ação, das doses e formas de administração adequada dos antibióticos disponíveis.
2. É importante ter um diagnóstico bacteriológico antes de iniciar a antibioticoterapia.
3. A terapêutica inicial deve ser dirigida aos patógenos que habitualmente causam aquele tipo de infecção. Por exemplo, os germes responsáveis pelas pneumonias adquiridas em ambiente hospitalar são mais frequentemente Gram-negativos, ao contrário do que ocorre com as pneumonias adquiridas na comunidade.
4. Conhecer a sensibilidade dos germes aos antibióticos.
5. A alergia a antibióticos deve ser questionada antes de seu uso.
6. A terapêutica combinada deve ser reservada para as seguintes situações:
   a. infecções polimicrobianas;
   b. para evitar resistência bacteriana (*M. tuberculosis*, *Pseudomonas*);

   c. tratamento orientado inicial (por alguns dito empírico) de infecções graves;
   d. necessidade de efeitos sinérgicos, p. ex., em pacientes imunocomprometidos e na endocardite infecciosa.
7. Febre, isoladamente, sem outras evidências de infecção, não é indicação para antibioticoterapia. Antibióticos não são antipiréticos.
8. Devemos considerar as seguintes possibilidades, caso o paciente não responda à antibioticoterapia em 72 horas:
   a. o agente infeccioso não é aquele suspeito para o qual se iniciou a terapêutica empírica;
   b. o agente infeccioso é resistente ao antibiótico utilizado;
   c. há alergia ao antibiótico;
   d. existem outros focos infecciosos (metastáticos ou por contiguidade);
   e. há penetração insuficiente dos antibióticos no foco infeccioso (abscesso, p. ex.);
   f. há infecção relacionada a algum corpo estranho;
   g. existe algum déficit imunológico;
   h. a etiologia da febre não é bacteriana (viroses, doenças imunológicas etc.).
9. A antibioticoterapia não deve ser prolongada desnecessariamente. Em muitas situações o antibiótico pode ser suspenso 3 dias após a febre ter cedido.
10. A adesão do paciente ao tratamento é fundamental. Para tanto, devem ser analisados aspectos econômicos e relativos ao intervalo de tomada dos medicamentos.
11. A forma de administração do antibiótico deve ser selecionada e ajustada individualmente, de acordo com o estado geral e a idade do paciente, estado imune e nutricional, função renal e hepática, características metabólicas, possibilidade de usar ou não a via oral.
12. Para pacientes ambulatoriais é mais lógica a utilização de remédios que possam ser tomados em intervalos maiores, preferivelmente por via oral.
13. A profilaxia pré-operatória não deve ser prolongada excessivamente. Normalmente uma dose única pré-operatória é suficiente.
14. Há necessidade de monitorização do nível sanguíneo de drogas nefrotóxicas em pacientes com insuficiência renal, como aminoglicosídeos e vancomicina.
15. Interações com outras drogas devem ser levadas em conta.

16. Antibióticos tópicos devem ser evitados, a não ser em infecções oculares e cutâneas.

ANTIBIOTICOTERAPIA

Nem sempre é possível esperar a identificação do agente etiológico e o consequente antibiograma, pois o quadro clínico do paciente pode ser grave e uma eventual espera pode colocar em risco a vida do paciente. Com base nessa premissa, a escolha do melhor antibiótico está condicionada à presunção do sítio infeccioso, dos prováveis agentes etiológicos, da flora microbiana predominante no local (região, cidade, país, hospital) e do perfil de sensibilidade e resistência dos microrganismos aos antibióticos.

O tratamento empírico de uma infecção não necessariamente precisa do antibiótico mais potente e que tenha o maior espectro de ação. Exames simples como os bacteriológicos, principalmente de fluidos estéreis (liquor, sangue, urina, líquido sinovial, fluido peritoneal), podem levar a pistas importantes para a melhor seleção dos antibióticos. A solicitação de cultura é imperativa em todos os casos.

No ambiente hospitalar, os dados fornecidos pelo laboratório de análises clínicas referentes aos agentes etiológicos mais identificados, relacionados com o local do foco infeccioso e o perfil de sensibilidade, permitem traçar um histórico e fornecer subsídios às comissões de controle de infecções hospitalares (CCIH) para que estas ditem recomendações e guias do uso profilático para a instituição. Em unidade de terapia intensiva (UTI), as infecções constituem a causa mais importante de óbitos.

O sucesso terapêutico depende da escolha apropriada dos antimicrobianos, lembrando que a flora microbiológica e a sensibilidade às drogas podem variar de um hospital para outro.

Na década de 1970 havia uma prevalência de bacilos Gram-negativos nas infecções hospitalares, e atualmente verifica-se a prevalência de *Candida* sp., enterococos, *Staphylococcus* coagulase negativos e *Staphylococcus aureus* meticilino-resistentes.

Independentemente da causa da internação, o paciente apresenta de alguma forma um comprometimento em seus mecanismos de defesa, tornando-se mais suscetível às infecções.

Um paciente politraumatizado e em coma necessitará de uma série de procedimentos invasivos, como a colocação de cateteres intravenosos, arteriais, vesicais e inúmeras punções intravenosas para colheita de exames, que servem como fatores capazes de induzir ou favorecer o surgimento de infecções. Fatores dependentes do paciente também são importantes, como idade e processo mórbido.

Na UTI, as principais causas de infecções são:

a. politrauma;
b. atos operatórios;
c. manipulação de vasos sanguíneos;
d. cateterismo de vias urinárias;
e. instrumentação de vias respiratórias (por sonda de intubação, cânulas de traqueotomia, ventilação assistida);
f. bacteremia por foco indetectável.

A febre é o sinal mais frequente e indicativo da presença de infecção, porém ocorre também em diversos processos não infecciosos, como tromboembolismo, neoplasias, processos neurológicos, algumas doenças metabólicas e transfusões. Por outro lado, pacientes imunodeprimidos podem ter infecção sem apresentar febre elevada. Esses fatos ressaltam a importância de uma anamnese bem-feita e um diagnóstico médico ou odontológico preciso para descartar essas possibilidades.

Alguns medicamentos podem causar febre como reação adversa; entre eles temos os barbitúricos, cimetidina, anti-histamínicos, metildopa, fenitoína, procainamida, propiltiouracil e antibióticos.

A revisão da história e um exame físico adequado do paciente são capazes de indicar a provável origem infecciosa. Podem ser utilizados os seguintes meios diagnósticos:

a. raios X de tórax;
b. ecocardiograma;
c. ultrassonografia;
d. tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética nuclear (RMN);
e. hemoculturas, cultura de urina, secreção traqueal;
f. exames hematológicos e bioquímicos;

g. monitorização hemodinâmica (especialmente em pacientes imunodeprimidos, pois pode constituir a única maneira de diagnóstico).

Como fonte de consulta em antibioticoterapia empírica, pode-se utilizar um dos melhores livros, atualizado anualmente: o *Sanford – Guia para Terapia Antimicrobiana*, editado regularmente nos Estados Unidos.

Atualmente o tratamento com antibióticos se fundamenta em protocolos clínicos, com base nos princípios de medicina baseada em evidências, o que torna o trabalho das CCIH mais fácil e com mais credibilidade.

SEGUIMENTO DE PACIENTES EM ANTIBIOTICOTERAPIA

O trabalho do farmacêutico adquire um caráter extremamente importante para conseguir resultados satisfatórios quanto à eficácia do tratamento, segurança para o paciente e economia financeira para a instituição com o uso racional.

Em primeiro lugar, a anamnese farmacêutica fornecerá as informações sobre o histórico de alergias, outras drogas utilizadas, as possíveis interações medicamentosas e as reações adversas dos antibióticos utilizados pelo paciente.

É sempre útil verificar a função renal e hepática do paciente e, se necessário, ajustar as dosagens e/ou o intervalo de doses. No caso das drogas hepatotóxicas e nefrotóxicas, a monitoração farmacocinética também é desejável. Em pacientes idosos frequentemente ocorrem falências orgânicas, o que leva à alteração de esquemas posológicos, além de esses pacientes serem mais suscetíveis a efeitos tóxicos e reações de hipersensibilidade.

A farmacocinética do antimicrobiano a ser utilizado deve ser levada em conta para o tratamento de infecções como SNC, articulações, peritônio, uma vez que a distribuição deles é variável entre os diversos agentes antimicrobianos. Para o antibiótico ser efetivo, uma concentração adequada deve chegar ao sítio infeccioso.

Em pacientes graves, a via de administração preferível é a intravenosa (por não sofrer alterações de alimentos e pH). Em algumas situações o antibiótico intravenoso pode ser substituído pela via oral, como no caso dos quinolônicos (ciprofloxacina), em que o perfil farmacocinético entre ambas as vias é extremante semelhante.

Muitas infecções podem ser tratadas com um único antibiótico, porém na maioria dos pacientes graves a melhor conduta é a associação, portanto os conhecimentos das interações entre antibióticos são fundamentais como princípio básico de terapêutica. A associação de antimicrobianos visa prevenir o aparecimento de cepas resistentes, combater infecções polimicrobianas, como terapêutica inicial em neutropênicos, diminuição da toxicidade pela redução de doses e alcançar sinergismos entre os diferentes agentes antibióticos.

A maior parte das associações é aditiva ou indiferente, as associações de betalactâmicos com aminoglicosídeos são frequentemente sinérgicas e o uso de dois betalactâmicos deve ser evitado, pois pode induzir a produção de enzimas betalactamases, que tornarão a cepa resistente ao antibiótico.

Na hora da escolha do antibiótico, deve-se procurar aquele que seja efetivo contra o agente etiológico, não seja tóxico, não altere a flora normal do paciente e tenha um custo compatível.

Quando se tratar de pacientes gestantes, deve-se verificar o grau de risco do FDA (Tabela 29.1) para as drogas prescritas e, se for possível, utilizar somente aquelas que apresentam classificações A e B. No caso das drogas C, só utilizá-las quando o benefício for maior do que o risco de danos fetais.

Deve-se orientar o paciente também sobre o risco de fotossensibilidade de alguns antibióticos (Quadro 29.1) e a necessidade da utilização de filtros solares durante o tratamento.

O farmacêutico deve estar atento a se as prescrições médicas estão de acordo com os protocolos clínicos em relação à droga, à dosagem e ao tempo de tratamento e, sempre que possível, deve participar da elaboração do plano terapêutico. No caso de pacientes ambulatoriais, em que o farmacêutico não tem contato com o médico, deve-se entrar em contato com o prescritor após a anamnese se houver alguma dúvida. Os efeitos colaterais devem ser explicados ao paciente, bem como os melhores horários de administração, sempre consultando a monografia da droga para verificar se a presença de alimento interfere na absorção do medicamento após utilização via oral.

Nos casos em que o paciente não tiver condições financeiras para adquirir o medicamento, o farmacêutico deverá entrar em contato com o médico e avaliar possíveis mudanças no plano terapêutico, utilizando opções mais econômicas.

Se a febre não ceder após 48 horas, o médico deve ser consultado, pois o microrganismo pode ser resistente ou a escolha terapêutica empírica pode não ter sido adequada.

Tabela 29.1 Grau de risco do uso de antibióticos em gestação

Droga	Categoria de risco (FDA)
Aminoglicosídeos	D
Penicilinas, cefalosporinas	B
Imipenem	C
Meropenem	B
Ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina	C
Eritromicina, azitromicina	B
Claritromicina	C
Metronidazol	B
Sulfamidas/trimetoprima	C
Tetraciclina	D
Vancomicina	C
Anfotericina B	B
Fluconazol, itraconazol, cetoconazol	C
Terbinafina	B
Albendazol, mebendazol	C
Quinina	X
Cloroquina, quinidina, pirimetamina	C
Talidomida	X
Pirazinamida, rifampicina	C
Aciclovir, fanciclovir	C
Antirretrovirais	C

Quadro 29.1 Agentes antibióticos associados à fotossensibilidade

Amantidina, azitromicina, ciprofloxacina, dapsona, doxiciclina, eritromicina, flucitosina, ganciclovir, levofloxacina, ofloxacina, pirazinamida, saquinavir, sulfonamidas, tetraciclinas, tretinoínas, trovafloxacina, trimetoprima

DADOS SOBRE INFECÇÃO HOSPITALAR

Nos Estados Unidos, a infecção afeta 4% dos pacientes operados. Estima-se que, para cerca de 25 milhões de operações anuais, há um milhão de pacientes com infecção decorrente dos atos cirúrgicos.

Essa complicação prolonga a permanência hospitalar e acrescenta um gasto superior a 1,5 bilhão de dólares e ameaça à vida dos pacientes, podendo como fonte nosocomial de infecção envolver outras pessoas. Estima-se

que 15% de todas as complicações adquiridas pelos pacientes internados sejam decorrentes da infecção hospitalar e que cerca de 18% deles ficam até 6 meses impossibilitados de retornar às suas atividades normais.

Isso faz com que, nos dias atuais, o uso de antibiótico na prática cirúrgica seja, sem nenhuma dúvida, um dos mais comuns empregos de antimicrobianos no ambiente hospitalar. A infecção como complicação do trauma ou da ferida cirúrgica sempre foi um desafio para o cirurgião, pois sua ocorrência, além de ter sido motivo de grandes mutilações, contribuiu com o óbito em 70 a 90% dos casos.

Os reconhecimentos do agente causal e do mecanismo do desenvolvimento da infecção foram motivos para a criação de técnicas e meios físicos de barreiras para impedir o acesso e a proliferação do microrganismo na ferida operatória.

Técnicas de dissecação cirúrgica apurada, instrumental especializado e todo o aparato de antissepsia, antecedidos pelas modificações estruturais do ambiente hospitalar, foram surgindo após as descobertas de Pasteur e a dedicação inquiridora de Lister, Von Bergamann e Schimmelbusch.

Antibioticoterapia em infecções hospitalares

A moderna terapêutica antimicrobiana iniciada no transcurso do segundo quarto do século XX veio aliar-se aos procedimentos mecânicos de limpeza e proteção contra a incidência da infecção.

O aparecimento dos antibióticos criou entusiasmo tão grande que na época os médicos passaram a considerar resolvido o problema da complicação infecciosa. No entanto, o uso inadequado da terapêutica antimicrobiana fez aumentar os problemas relacionados à infecção.

A incidência de infecção decorrente de operações cirúrgicas sobre o intestino grosso, maior reservatório humano de microrganismos, não era inferior a 50%, mesmo com a exigente limpeza mecânica, que já era de uso rotineiro, desde o século passado. As sulfas e derivados, a penicilina e a estreptomicina, a aureomicina e a cloromicetina, descobertas e produzidas pela indústria, foram sucessivamente sendo administradas por via oral, em regimes de uso prolongado, visando à impossível "esterilização" dos cólons.

Os novos quimioterápicos surgidos a partir de 1943, como a sulfassuxidina e sulfatalidina – a mais potente das sulfonamidas –, usados em um regime de preparo que exigia 7 dias, conseguiam reduzir a população de

coliformes de 107 para 103 bactérias por grama de fezes. No entanto, persistiam os enterococos e os anaeróbios.

Em 1949, foi isolada a neomicina, cujas características fisicoquímicas favoreciam seu uso por via oral.

A alta prevalência da infecção hospitalar nos Estados Unidos, no decorrer dos anos 1960, e a epidemia das estafilococcias, em parte, surgidas como contribuição do preparo intestinal, foram estímulos para a criação das comissões de controle de infecção hospitalar, por recomendação feita pela American Hospital Association.

Paralelamente, no final da década de 1960 e início dos anos 1970, o Conselho de Dirigentes do American College of Surgeons nomeou uma comissão para controle das infecções cirúrgicas, que estabeleceu como trabalhos iniciais vários simpósios dirigidos para áreas selecionadas e específicas das infecções pós-operatórias.

Os estudos que sucederam a implantação das comissões para controle da infecção hospitalar permitiram a observação de que as três maiores fontes, representantes de 77% de todas as infecções hospitalares, estavam distribuídas entre o trato urinário (42%), a ferida cirúrgica (24%) e os pulmões (11%).

Além disso, dessas investigações pode-se depreender que mais de 30% das infecções, oriundas das citadas fontes, poderiam ser prevenidas apenas com programas de controle bem elaborados.

As primeiras metas foram atingidas com a definição das "áreas-problema", em que se coligiu os fatores genéricos de maior risco para a infecção hospitalar, e com a classificação da ferida cirúrgica quanto ao seu potencial para a infecção.

Classificação da cirurgia de acordo com potencial de contaminação e infecção

Classe: limpas

Características: não traumática, sem inflamação, sem infração técnica, não houve penetração dos tratos respiratórios, geniturinário e digestivo.

Índice de infecção: 2%

Classe: potencialmente contaminadas

Características: trato digestivo alto, exceto esôfago, vias biliares, intestino delgado, trato urinário alto, genitália interna, trato respiratório baixo.

Índice de infecção: 3 a 5%

Classe: contaminadas

Características: intestino grosso, obstruções intestinais, genitália externa (vagina), vias urinárias baixas, obstruções urinárias.

Índice de infecção: 6 a 20%

Classe: infectadas

Características: cirurgia da infecção, ferida traumática com tecido desvitalizado.

Índice de infecção: > 20%

Elementos que concorrem para aumentar o risco de infecção

- Período de hospitalização.
- Exposição a procedimentos invasivos.
- Ambiente físico hospitalar, como grande reservatório de bactérias.
- Pessoal médico e paramédico em contato direto com os pacientes; os próprios pacientes, como pessoas que fazem parte da população hospitalar, colaborando com a infecção cruzada ou se autoinfectando.
- Estado mórbido da população internada.

A suscetibilidade à infecção envolve

- Elementos que são estritamente pessoais (como raça e sexo).
- Elementos genéricos.
- Obesidade.
- Má-nutrição.
- Doenças crônicas debilitantes.
- Diabetes.
- Insuficiência renal.
- Doenças neoplásicas.
- Doenças pulmonares restritivas.
- Doenças intestinais inflamatórias.
- Imunossupressão medicamentosa.

ASPECTOS CLÍNICOS

O reconhecimento de todos esses fatores e o exercício adequado do controle sobre eles possibilitaram a menor incidência de infecção operatória, ainda mais quando as áreas "selecionadas e específicas das infecções cirúrgicas" foram também manipuladas de maneira conveniente.

A profilaxia das infecções cirúrgicas não dispensa as estratégias gerais de prevenção e de trato da infecção hospitalar e, além disso, exige os rigores especiais da técnica cirúrgica, da assepsia e antissepsia.

Essas estratégias iniciais devem ser complementadas com os meios de preparação pré-operatória e de condutas disponíveis, aceitos e norteados pela classificação do ato de acordo com o risco potencial de contaminação e infecção.

A descoberta dos antibióticos e a oportunidade da luta contra os microrganismos ensejaram novas pesquisas.

Sem lapso histórico, as novas descobertas, não só a respeito do que se acrescentou ao arsenal farmacêutico, mas também de conhecimentos sobre a propriedade e o uso adequado de cada antibiótico, foram paulatinamente incorporadas aos nossos conhecimentos, com melhores resultados e indiscutíveis benefícios aos pacientes.

Meios de controle de uso de antibióticos em ambiente hospitalar

a. Educação continuada de médicos, farmacêuticos e enfermeiros por meio da realização de cursos e palestras, divulgação de literatura científica e boletins internos.
b. Restrição na padronização de medicamentos do hospital: buscar selecionar um representante de cada grupo de antimicrobianos ou pelo espectro de ação.
c. Dispensação somente mediante requisição ou justificativa para todos os antibióticos ou alguns (levando em questão o custo e o espectro).
d. Limitação de tempo de uso.
e. Utilização de protocolos clínicos e condutas de uso.
f. Controle no laboratório de microbiologia, com a utilização somente de discos de antibiograma oficiais.
g. Criação de comissões de auditoria de uso de antibióticos por meio das CCIH.

Prescrição de antibióticos que necessitam de auditoria

a. Requisição de antibióticos na ausência de mínimos procedimentos diagnósticos (exame bacteriológico, cultura e antibiograma).
b. Uso de mais de cinco antibióticos durante o período de hospitalização.
c. Tratamento contínuo por mais de 21 dias.
d. Uso de droga parenteral quando a prescrição oral puder ser utilizada.
e. Antibiótico profilático em cirurgia por período maior do que 48 horas.
f. Uso de antibióticos em pacientes afebris e sem cateteres centrais.
g. Prescrição de drogas recentemente lançadas no mercado, de elevado custo e de amplo espectro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beck DE, Fazio VW. Current pre-operative bowel cleansing methods: a survey of American Society of Colon and Rectal Surgeons members. Dis Colon Rectum. 1990;33:12-5.
2. Bonzanini C, Ubiali P, Invernizzi R. The use of piperacillin in the preoperative prophylaxis of colorectal surgery. Minerva Chir. 1993;48(23-24):1437-43.
3. Burke P, Mealy K, Gillen P, et al. Requirement for bowel preparation in colorectal surgery. Br J Surg. 1994;81:907-10.
4. Campos JM, Vasconcelos FC, Mota CVA, et al. Antibioticoterapia profilática em cirurgia colo-retal: estudo prospectivo randomizado. Rev Bras Colo-Proct. 1997;17(supl. 1):48.
5. Centers for Disease Control. Increase in National Hospital Discharge Survey rates for septicemia – United States, 1979-1987. JAMA. 1990;263:937-8.
6. Chiarello LA, Valenti WM. Overview of hospital infection control. In: Reese RE, Betts RF (eds.). A practical approach to infectious diseases. 3. ed. Little, Brown and Company; 1991. p. 711-34.
7. Classen DC, Evasn RS, Pestotnik SL, et al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical wound infection. New Eng J Med. 1992;326:281--6.
8. Cuthbertson AM, McLeish AR, Penfold JCB, Ross H. A comparison between single and double dose intravenous timentin for the prophylaxis of wound infection in elective colorectal surgery. Dis Colon Rectum. 1991;34:151-5.
9. Daschner F. Guia prático de antibioticoterapia. 9. ed. Porto Alegre: Revinter; 2002.
10. Dellamonica P, Bernard E. Antibiotic prophylaxis in colorectal surgery. Ann Fr Anesth Reanim. 1994;13(5 Suppl):S145-53.
11. Fillmann EEP, Fillmann HS, Fillmann SS. Cirurgia colorretal eletiva sem preparo. Rev Bras Colo-Proct. 1995;15:70-1.

12. Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. The Sanford Guide to antimicrobial therapy. 31. ed. Sperryville: Sanford Guide; 2001.
13. Leaper LL, Brennan TA, Laird N, et al. The nature of adverse event in hospitalized patients – results of the Harvard Medical Practice Study II. N Engl J Med. 1991;324:377--84.
14. McArdle CS, Morran CG, Pettit L, et al. Value of oral antibiotic prophylaxis in colorectal surgery. Br J Surg. 1995;82(8):1046-8.
15. Nichols RL, Smith JW, Garcia RY, et al. Current practices of preoperative bowel preparation among North American colorectal surgeons. Clin Infect Dis. 1997;24:609-19.
16. Paladino JA, Rainstein MA, Serrianne DJ, et al. Ampicillin-sulbactam versus cefoxitin for prophylaxis in high-risk patients undergoing abdominal surgery. Pharmacotherapy. 1994;14(6):734-9.
17. Peiper C, Seelig M, Treutner KH, Schumpelick V. Low-dose, single-shot perioperative antibiotic prophylaxis in colorectal surgery. Chemotherapy. 1997 Jan;43(1):54-9.
18. Quendt J, Blank I, Seidel W. Peritoneal and subcutaneous administration of cefazolin as perioperative antibiotic prophylaxis in colorectal operations. Prospective randomized comparative study of 200 patients. Langenbecks Arch Chir. 1996;381(6):318-22.
19. Rangabashyan N, Rathnasami A. Prophylaxis of infection following colorectal surgery. Infection. 1991;19:459-61.
20. Reese RE. Manual de antibióticos. 3. ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2001.
21. Rutten HJ, Nijhuis PH. Prevention of wound infection in elective colorectal surgery by local application of a gentamicin-containing collagen sponge. Eur J Surg Suppl. 1997;578:31-5.
22. Salles R, Barros CP, Barreira RC, et al. Antibiótico profilático em cirurgia colorretal. Rev Bras Colo-Prot. 1997;17(supl. 1):48.
23. Santos Jr. JCM, Batista J, Sirimarco MT, et al. Preventive randomized trial of mechanical bowel preparation in patients undergoing elective colorectal surgery. Br J Surg 1994;81:1673-6.
24. Santos Jr JCM, Santos CCM. Cirurgia eletiva do intestino grosso sem preparo mecânico. Rev Bras Colo-Proct. 1997;17(supl.1):49.
25. Taylor EW, Lindsay G. Selective decontamination of the colon before elective colorectal surgery. West of Scotland Surgical Infection Study Group. World J Surg. 1994;18(6):926-31.
26. Wenzel RP. Preoperative antibiotic prophylaxis. New Engl J Med. 1992;326:337-9.

CAPÍTULO 30

Farmacoterapia da dor

INTRODUÇÃO

O desconhecimento da fisiopatologia da dor musculoesquelética é uma das razões pelas quais vários métodos terapêuticos foram propostos para seu controle. Apesar do grande progresso ocorrido no campo da farmacoterapia nos últimos anos, os resultados do tratamento farmacológico da dor crônica de origem musculoesquelética nem sempre são satisfatórios, especialmente na ausência de acompanhamento concomitante por profissionais das áreas de medicina física e saúde mental.

Medicamentos analgésicos, miorrelaxantes, antidepressivos e neurolépticos são habitualmente prescritos para o tratamento dessas síndromes álgicas. O uso de morfínicos fracos ou fortes é de uso corrente, especialmente se houver limitação ao uso de anti-inflamatórios não esteroidais. Em algumas circunstâncias, utilizam-se procedimentos invasivos, como o uso de cateteres epidurais, sistemas implantáveis para infusão de analgésicos e rizotomia facetária, a fim de facilitar o processo de reabilitação.

A dor deve ser tratada segundo a escala ascendente de potência medicamentosa antes de se realizarem procedimentos neurocirúrgicos antiálgicos.

Os analgésicos anti-inflamatórios e os psicotrópicos associados ou não aos analgésicos morfínicos de baixa potência e, se necessário, aos analgésicos morfínicos de elevada potência são as classes medicamentosas mais utilizadas para o tratamento da dor. Os miorrelaxantes apresentam algum papel antiálgico. Os corticosteroides, os bloqueadores da atividade osteoclástica e os tranquilizantes menores são indicados em casos especiais.

A prescrição deve ser adequada às necessidades de cada caso, respeitando a farmacodinâmica de cada agente e as contraindicações peculiares a cada caso. A administração regular, e não apenas quando necessária, da medicação parece reduzir o sofrimento e a ansiedade dos pacientes. As medicações devem ser preferencialmente de baixo custo e fácil aquisição. O conhecimento dos efeitos colaterais e das vias mais convenientes de administração é fundamental para que o tratamento seja correto.

A via enteral, priorizando-se a oral, é mais natural e habitualmente menos dispendiosa e traumática que a parenteral. Alguns efeitos colaterais são dependentes da dose dos agentes, outros de sua natureza. Alguns desses efeitos podem ser minimizados com medidas medicamentosas ou físicas específicas, outros não. O tratamento antiálgico deve ser instituído imediatamente após as primeiras manifestações da condição dolorosa, pois não compreende o resultado da semiologia clínica ou armada. As medidas sintomáticas medicamentosas são a base do tratamento sintomático antiálgico. Somente em casos rebeldes ao tratamento farmacológico, os bloqueios anestésicos e os procedimentos neurocirúrgicos devem ser considerados.

ANALGÉSICOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS (AINE)

São muito úteis para o tratamento da dor quando prescritos isoladamente ou em associação aos derivados da morfina. Os AINE são inibidores de vários sistemas enzimáticos, especialmente da ciclo-oxigenase, que condicionam a síntese das prostaglandinas, envolvidas no processo inflamatório e na sensibilização do sistema nervoso central (SNC). Disso resultam os efeitos analgésicos, anti-inflamatórios e possivelmente antitumorais desses agentes. Várias são as classes e subclasses desses agentes que diferem entre si quanto a cinética química, potência anti-inflamatória e efeitos colaterais. Alguns são analgésicos puros (acetominofeno), outros exercem pouco efeito anti-inflamatório (dipirona, ácido mefenâmico) e outros são potentes anti-inflamatórios (indometacina).

Alguns são administrados uma vez ao dia (oxicanas), outros duas vezes (ácido propiônico) e outros quatro a seis vezes ao dia (ácido acético e salicilatos). As vias oral, retal, intramuscular, intravenosa, tópica e transdérmica por iontoforese são as mais utilizadas. As doses são padronizadas para cada um dos agentes, mas a resposta e a tolerância variam entre os pacientes.

Recomenda-se iniciar com doses baixas e elevá-las de acordo com as necessidades até que o efeito analgésico se instale. A elevação da dose além da máxima recomendada não resulta em melhora adicional da sintomatologia. Medicamentos da mesma classe farmacológica parecem ter a mesma potência analgésica. Quando há pouca resposta analgésica com fármacos de um grupo, recomenda-se utilizar AINE de outros grupos farmacológicos.

Os AINE são metabolizados nos rins e fígado. Não acarretam dependência psíquica. Entre os efeitos colaterais citam-se as lesões do trato digestivo (gastrite, úlceras, sangramento digestivo, náuseas, vômitos, hepatopatias tóxicas) e renais (insuficiência renal), alterações da coagulação sanguínea e da hematopoiese, retenção hídrica (agravamento ou geração de insuficiência cardíaca congestiva), anormalidades neurológicas (cefaleia, tonturas e disforia) e alteração do metabolismo dos carboidratos e das ligações proteicas. Recentemente foi lançado no mercado nacional o meloxican, que atua apenas sobre a ciclo-oxigenase-2 (COX-2), que teoricamente intervém apenas na síntese das prostaglandinas em que há doença inflamatória, e não das prostaglandinas fundamentais para função da mucosa gástrica e renal. A avaliação mensal do hemograma, da creatinina sérica, dos eletrólitos e as provas de função hepática são recomendáveis.

Quando há risco de doença péptica, o acetominofeno e a dipirona são recomendados. O uso de antiácidos parece comprometer a absorção dos AINE e não evita, mas minimiza, seu efeito deletério sobre o trato digestivo, que se deve em parte à ação sistêmica desses agentes. Nos idosos, o metabolismo e excreção são mais lentos e há necessidade de avaliações mais cuidadosas das funções renais e hepáticas e a preferência por fármacos de menor meia-vida em pacientes em faixas avançadas de idade. Nestes e em pacientes com comprometimento da função renal e hepática, a dose deve ser reduzida a um terço ou à metade.

A aspirina, a indometacina, a dipirona, o ibuprofeno, o cetoprofeno, o naproxeno e o diclofenaco são os produtos mais utilizados em nosso meio.

ANALGÉSICOS MORFÍNICOS

São muito úteis para o tratamento da dor, especialmente quando os AINE não são eficazes e quando há contraindicações ou adversidades no seu uso. A associação dos agentes morfínicos com os AINE proporciona resul-

tados mais satisfatórios que quando prescritos isoladamente. A potência analgésica, a farmacocinética e os efeitos colaterais variam de droga para droga.

Os analgésicos morfínicos apresentam efeito analgésico, euforizante e ansiolítico. Os efeitos dependem da natureza do receptor e da potência da ligação. Ligam-se a um ou mais receptores morfínicos (μ, δ, ε, σ) do SNC (como posterior da substância cinzenta da medula espinal, formação reticular do tronco encefálico, núcleo caudado e amígdala) que modulam a atividade de morfina sensitiva, motora e psíquica e a receptores do sistema nervoso periférico (SNP) e de outros órgãos (musculatura lisa).

Alguns desses efeitos podem ser convenientes em algumas circunstâncias, como a ação béquica, útil em casos de tosse por irritação das vias aéreas superiores, assim como obstipante em casos de diarreia. Alguns efeitos são indesejáveis, como náuseas, vômitos, prurido, tonturas, síndrome de secreção inadequada de hormônios antidiuréticos, retenção urinária, xerostomia, depressão respiratória, sonolência, disforia, dependência e tolerância. Destes, a obstipação intestinal, as náuseas, os vômitos e a disforia são os mais comuns, podendo em muitos casos restringir seu emprego.

A obstipação intestinal é minimizada com a ingestão de dieta com resíduos e com a prescrição de produtos contendo fibras, laxantes, osmóticos e de contato. Náuseas e vômitos devem ser controlados com antieméticos, como metoclopamida, hidroxizina, clopromazina, haloperidol, prometazina e dimenidrinato, com especial cuidado em idosos pelo risco de efeitos extrapiramidais. O empachamento gástrico deve ser tratado com metoclopramida. O prurido pode ser controlado com anti-histamínicos. A retenção urinária é tratada com a redução das doses e com a eliminação dos agentes adjuvantes que apresentam ação anticolinérgica.

A sonolência pode ser tratada pelo fracionamento da dose ou pelo uso concomitante de anfetaminas (metilfenidato). A depressão respiratória é minimizada quando a dose é elevada lentamente e tratada com naloxona. A tolerância é tratada pela elevação da dose e da frequência de administração.

A possibilidade de dependência física e psíquica varia de acordo com a droga e com o paciente. É prevenida pela redução lenta do agente. A dependência psíquica em pacientes com dor é consideravelmente menor que naqueles pacientes que utilizam tais fármacos para outras finalidades que não o tratamento da dor. Quando os efeitos adversos não são passíveis de controle, deve-se mudar o agente ou eleger outras modalidades terapêuticas.

Os agentes morfínicos podem ser empregados por via oral, retal, sublingual, transdérmica, intramuscular, intravenosa, peridural e intratecal. O tratamento deve ser iniciado com doses baixas e adaptado a cada caso. Estas devem ser elevadas paulatinamente em função das necessidades, especialmente em idosos e em pacientes com insuficiência hepática e renal. Apesar de haver tolerância cruzada, a substituição de um agente por outro deve ser iniciada com menor dose (1/2 ou 2/3) que a equianalgésica.

Esses agentes devem ser administrados em intervalos fixos, sendo as doses de reforço adicionadas quando houver escape ao programa padrão. A dose noturna deve ser duplicada para evitar que o paciente acorde por causa da dor. Havendo necessidade de continuidade do tratamento após a instituição deste tratamento com agentes de curta duração, deve-se manter a analgesia basal com produtos de liberação lenta e reforços de dose realizados com esses agentes. Quando a droga de liberação lenta não é tolerada ou há impossibilidade de emprego da via enteral, agentes que primariamente apresentam duração de efeito prolongado, devem ser prescritas outras vias, como a subcutânea, intravenosa, peridural, subaracnóidea ou transdérmica.

Morfínicos fracos

O fosfato de codeína, o dextropopoxífeno, o tramadol, a oxicodona, a hidrocodona e a pentazocina são os agentes incluídos neste grupo. Os três primeiros estão à disposição no mercado nacional. Exceção feita ao tramadol, os demais são comercializados no Brasil em associação com analgésicos anti-inflamatórios, como a aspirina (propoxifeno) e o acetominofeno (codeína).

Morfínicos potentes

Quando não se obtém analgesia com os morfínicos fracos, inicia-se o uso de morfínicos potentes. O sulfato e o cloridrato de morfina são os agentes deste grupo mais utilizados por via oral. São apresentados em suspensões, supositórios e comprimidos e em ampolas para uso parenteral. Doses iniciais de 10 a 30 mg a cada 4 horas são satisfatórias na maioria dos casos. Não há teto de dose. O limite da dose é aquele que proporciona alívio da dor ou que causa efeitos colaterais.

Doses crescentes podem ser necessárias, havendo descrição de casos tratados com até 1.200 mg de morfina ao dia. Quando a dose do agente está

estabelecida, os de ação curta devem ser substituídos pelos de liberação prolongada e utilizados apenas para reforço de dose. A anfetamina parece potencializar o efeito analgésico da morfina.

Incluem-se entre os agonistas puros a morfina, a meperidina, a fentanila, a metadona, o levorfanol, a diacetil-morfina e a oximorfina; entre os agonistas parciais a buprenorfina, e entre os agonistas-antagonistas, a pentazocina, o butorfanol e a nalbufina. Estão disponíveis no mercado nacional o sulfato e o cloridrato de morfina, a meperidina, a fentanila, a metadona, a buprenorfina e a nalbufina. Há efeito aditivo em doses crescentes. A meperidina por via oral ou parenteral é muito utilizada em nosso meio para o tratamento da dor aguda, principalmente durante o período pós-operatório e após traumatismos.

Provavelmente de forma mais intensa que os demais morfínicos, eles causam, em doses elevadas ou após administração prolongada, acúmulo de metabólicos tóxicos (normeperidina) relacionados à ocorrência de tremores, mioclonais, prurido, agitação e convulsões, principalmente quando há insuficiência renal.

Apesar de haver tolerância cruzada, a substituição de um agente por outro deve ser iniciada com menor dose (1/2 ou 2/3) que a equianalgésica. A analgesia pode ser aumentada e prolongada pela adição de alfa-2 agonistas, como a epinefrina ou a clonidina. A associação com outros procedimentos analgésicos e AINE melhora a analgesia.

MEDICAMENTOS ADJUVANTES

São representados por fármacos originalmente desenvolvidos para outras finalidades que não o tratamento da dor. Atuam melhorando o rendimento do tratamento analgésico, o desempenho afetivo-motivacional, o apetite e sono dos pacientes. Incluem-se entre eles os antidepressivos, os neurolépticos, os tranquilizantes menores, os anticonvulsivantes, os corticosteroides e as anfetaminas. Estes três últimos têm uso reservado nas dores de origem musculoesquelética secundárias.

Antidepressivos

Apresentam efeito analgésico, normalizam o ritmo do sono, melhoram o apetite e estabilizam o humor. Os efeitos analgésicos dos antidepressivos

independem da modificação do humor e são atribuídos, entre outros, ao bloqueio da recaptação de serotonina e noradrenalina pelas vias supressoras de dor, que do tronco encefálico se projetam nas células nociceptivas do corno posterior da substância cinzenta da medula espinal.

Elevam também os níveis sinápticos de dopamina e alteram a atividade de neurotransmissores moduladores, como a substância P, o TRH e o ácido gama-aminobutírico. Há evidências de que apresentam ação anti-inflamatória e bloqueadora de canais de cálcio e de receptores de histamina e que inibem a degradação de encefalinas. O efeito analgésico manifesta-se geralmente entre o 4º e o 5º dias de uso e o efeito antidepressivo, após a 3ª semana. Devem ser, sempre que possível, administrados em adição aos analgésicos para potencializar seus efeitos. Em associações com os neurolépticos são muito eficazes para o tratamento das dores musculoesqueléticas. Os antidepressivos tricíclicos são os mais utilizados para esse fim.

Os inibidores de monoamino-oxidase são pouco utilizados para o tratamento da dor. As doses dos antidepressivos variam de acordo com o caso. O tratamento é iniciado com doses baixas que são elevadas em função das necessidades. Os efeitos colaterais relacionam-se com a ação anticolinérgica e adrenérgica periféricas e com sua ação no SNC. Sonolência, aumento do apetite, hipotensão postural, taquicardia, obstipação intestinal, redução da velocidade de esvaziamento gástrico, sialosquese e redução da atividade detrusora vesical com consequente retenção hídrica são possíveis adversidades desses agentes, geralmente relacionadas à dose utilizada. Não devem ser prescritos em cardiopatas com bloqueio de condução e em doentes com glaucoma de ângulo fechado. Seu uso deve ser cauteloso em pacientes com retenção urinária e quando há isquemia miocárdica. Em casos de intolerância aos tricíclicos, as aminas secundárias e os heterocíclicos devem ser empregados.

Neurolépticos

Apesar das controvérsias, as fenotiazinas e as butirofenonas são amplamente empregadas para o tratamento da dor, geralmente em associação com os analgésicos e antidepressivos. Apresentam efeito antipsicótico, sedativo, analgésico, ansiolítico e antiemético. Há evidências de que aumentam a biodisponibilidade dos antidepressivos. Em nosso meio, as fenotiazinas são preferíveis às butirofenonas por causa dos intensos efeitos antidopaminérgicos destas.

A clorpromazina, a levopromazina e a propericiazina são os mais utilizados. Apresentam efeitos sedativos, anticolinérgicos e antidopaminérgicos, que podem resultar em sonolência, confusão mental, hipotensão postural, retenção urinária e síndrome parkinsoniana, sendo empregados com cuidado especial na população mais idosa. Discinesias tardias são observadas em alguns casos em tratamentos prolongados. Em pacientes com doença de Parkinson, as benzamidas modificadas (tiaprida e sulpirida) podem ser empregadas.

Miorrelaxantes

Na dependência da fisiopatologia da dor musculoesquelética, os miorrelaxantes apresentam maior ou menor efeito analgésico. Os miorrelaxantes como clormezanona e tizandina não apresentam efeito desejável no tratamento da dor musculoesquelética; já a ciclobenzaprina parece agir em casos de fibromialgia.

O baclofeno é uma medicação miorrelaxante com efeito antineurálgico. É utilizado para o tratamento de espasticidade, doença de Parkinson, neuralgia do trigêmeo, cefaleia e outras dores neuropáticas, incluindo a neuralgia pós-herpética, além de ter efeito miorrelaxante. Bloqueia a ação dos neurotransmissores excitatórios nos núcleos sensitivos e inibe os reflexos monopolissinápticos na medula espinal, atuando como neurotransmissor inibitório e hiperpolarizando os terminais dos aferentes primários. A forma levógera é mais eficaz do que a forma dextrolevógera. Pode ser utilizado por via oral ou intratecal. A excreção é renal.

O início da ação antiespática ocorre horas ou dias após a administração e o momento do pico do efeito é muito variado. Em bolo, por via intratecal, o efeito antiespástico dura 4 horas e pode comprometer a atenção. A associação com carbamazepina, antidepressivos e difenil-hidantoína melhora o resultado do tratamento e potencializa o efeito depressor de álcool, barbituratos, narcóticos e anestésicos voláteis. A suspensão abrupta do baclofeno pode gerar alucinações, convulsões e aumento súbito da espasticidade. Sonolência, sensação de fraqueza, prostração, náuseas, vômitos, ataxia e aumento da desidrogenase láctica são comuns com seu uso. Em caso de intoxicação podem ocorrer taquicardia, palpitações, hipotensão arterial, angina, síncopes, dispneia, vertigens, tonturas, excitações, cefaleia, alucinações, euforia, disartria, convulsões, borramento visual, estrabismo, depressão respiratória, salivação, obstipação intestinal, diarreia, dor abdominal, mialgias,

erupção cutânea, prurido etc. Nesses casos, a indução do vômito com ipeca, a lavagem gástrica e a administração de carvão ativado são recomendadas.

A flupirtina é um analgésico potente, com ação central e efeito miorrelaxante. Apresenta potência intermediária entre o paracetamol e a morfina. O mecanismo de ação não está estabelecido. Ela parece exercer efeito analgésico na medula encefálica e inibir as prostaglandinas nos tecidos. A analgesia é parcialmente resultante da modificação da atividade do sistema noradrenérgico. O efeito máximo é atingido em 30 minutos após a administração e mantém-se durante 3 a 5 horas. A meia-vida é de 10 horas. A dose-teto é de 600 mg. É metabolizada no fígado e excretada na urina e na bile. Sonolência, cefaleia, vertigens, epigastralgia, diarreia, sialosquese, náuseas, vômitos, obstipação, sudorese, reações cutâneas e alterações visuais podem ocorrer com seu uso.

Deve ser evitada em pacientes que exercem tarefas que exijam atenção, em gestantes e em lactentes. Pode alterar a bilirrubinemia e a concentração de urobilinogênio e das proteínas na urina. Potencializa o efeito do álcool e dos psicofármacos e modifica a atividade dos anticoagulantes. Não deve ser associada ao acetaminofen.

A ciclobenzaprina promove ação miorrelaxante por atuar em circuitos polissinápticos no tronco encefálico e na medula espinal. Apresenta efeito sedativo e indutor do sono por mecanismos e efeitos colaterais semelhantes aos da amitriptilina.

O carisoprodol também atua em circuitos multineuronais do tronco encefálico e na medula espinal. Apresenta efeito sedativo e miorrelaxante. Fraqueza, impotência funcional, tonturas, vertigem, insônia, depressão, taquicardia, síncopes, eritema, asma, náuseas, vômitos e soluços são adversidades observadas com seu uso.

A orfenadrina é um relaxante muscular que exerce atividade anticolinérgica muscarínica central e periférica, atividade anti-histamínica, relaxante muscular, noradrenérgica e serotoninérgica central. Obstipação, sialosquese, retenção urinária, astenia, fadiga, sonolência, hipotensão arterial, taquicardia sinusal, borramento visual, alucinações e confusão mental podem ocorrer com o seu uso. Deve ser empregada com cuidado em prostáticos e comatosos.

Anticonvulsivantes

A carbamazepina, a difenil-hidantoína, o clonazepan, o valproato de sódio e o baclofeno são indicados para o tratamento da dor paroxística que

acompanha as neuropatias periféricas e centrais. Apresenta efeitos analgésicos limitados nas dores musculoesqueléticas.

Tranquilizantes menores

Apresentam efeito tranquilizante, anticonvulsivante e miorrelaxante. São eficazes para o tratamento da ansiedade aguda, da fobia, do espasmo muscular, de convulsões mioclonais e para normalizar a indução do sono. Apenas o clonazepam apresenta efeito antineurálgico. Com finalidade miorrelaxante, o diazepam é o mais utilizado. Como indutor do sono, o lorazepam e o midazolam são os mais empregados. Como ansiolítico, o alprazolan é recomendado. Os benzodiazepínicos deprimem o SNC, causam dependência psíquica e somática, acentuam a hostilidade, pervertem o ritmo do sono, inibem a liberação da serotonina e aumentam a percepção da dor, razões pelas quais devem ser evitados em pacientes com dor crônica.

Corticosteroides

São pouco indicados nas dores musculoesqueléticas. Inibem a síntese de ácido aracdônico, precursor de prostaglandinas e leucotrienos. Além disso, apresentam efeito orexígeno e euforizante. Têm efeito lítico em alguns tumores. São muito eficazes para o controle da dor por lesão óssea e de partes moles, como invasão hepática, invasão de plexos nervosos, compressão da medula espinal e hipertensão intracraniana. A dexametasona, a prednisolona, a betametasona e o succinato sódico de metilprednisona são os agentes mais utilizados em nosso meio. Na dor de origem musculoesquelética não se evidencia vantagem à infusão peridural.

Anfetaminas

A dextroanfetamina e a metanfetamina potencializam o efeito analgésico dos morfínicos, combatem seus efeitos sedativos e apresentam efeito antidepressivo. A tolerância e a dependência manifestam-se rapidamente com essas drogas. O metilfenidato é muito utilizado para o tratamento de pacientes com sonolência por uso de morfínicos. Taquicardia, insônia, agitação e acidentes cardiocirculatórios são descritos com tais agentes. Deve-se

ter cuidado especial em idosos e sempre avaliar a função tireoidiana anteriormente ao seu uso.

Viminol

Exerce efeito analgésico por mecanismos ainda não esclarecidos. É muito bem tolerado. Apresenta leve efeito sedativo. Eventualmente, pode acarretar sensação de empachamento epigástrico e náuseas. Potencializa o efeito hipnótico dos barbitúricos. Utiliza-se com frequência em dores musculoesqueléticas, com melhora da sintomatologia. O comprimido de 70 mg de hidróxido de benzonato corresponde a 50 mg de viminol, na dose de 50 a 100 mg de três a quatro vezes ao dia.

OUTROS AGENTES FARMACOLÓGICOS

A cafeína parece atuar como coanalgésico em doses de 100 a 200 mg a cada 4 horas. A calcitonina, os bifosfonatos e a mitramicina parecem melhorar a dor decorrente de metástases ósseas, porém a primeira tem sido utilizada como adjuvante no tratamento de dores musculoesqueléticas. O efeito analgésico do L-triptofano precursor da serotonina necessita ser mais bem avaliado. Os canabinoides apresentam efeito euforizante, orexígeno, antiemético e analgésico. Sua eficácia para o tratamento da dor necessita de melhor avaliação.

Bloqueadores alfa-adrenérgicos (fenoxibenzamina), agonistas alfa-2 adrenérgicos (clonidina) e betabloqueadores parecem ser pouco eficientes para o tratamento da distrofia simpático-reflexa.

Muitas vezes, na ausência de resposta satisfatória ao tratamento farmacológico, procedimentos invasivos, como implantes de cateteres ou bombas para infusão de fármacos e rizotomia facetária, são indicados como adjuvantes a fim de propiciar adequação de técnicas de medicina física para se obter completa reabilitação funcional.

Pacientes com psicopatias obviamente necessitam de acompanhamento psiquiátrico. A psicoterapia de apoio individual ou em grupo, as técnicas de relaxamento, o *biofeedback*, a hipnose e as estratégias cognitivas, entre outros, são muito úteis para a normalização das alterações afetivas não passíveis de

controle farmacológico ou por entrevistas com os membros da equipe de tratamento.

As técnicas de psicoterapia não devem ser regularmente prescritas para pacientes adequadamente controlados com fármacos, porque a adesão e motivação são pequenas nestas eventualidades; também não são indicadas para pacientes com dor muito intensa em que a capacidade de participação é reduzida por causa das limitações funcionais.

Toda a equipe envolvida no tratamento do paciente com dor crônica deve adotar atitudes encorajadoras em relação aos pacientes e às pessoas com as quais convivem. As situações clínicas devem ser esclarecidas com clareza e polidez, evitando-se relatos de propostas e a apresentação de resultados de tratamento contraditórios ou confusos e expressões grotescas. Descrições de situações deprimentes e linguagens não acessíveis ao padrão cultural e étnico de cada paciente também devem ser evitadas. O esclarecimento das situações reduz as incertezas e permite melhor adesão ao tratamento e maior confiança nas condutas propostas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beaver WT. Combination analgesics. Am J Med. 1984;77:38.
2. Branco JC. The diagnosis and treatment of fibromyalgia. Acta Med. 1995;8(4):233-8.
3. Davis KD, et al. Topical application of clonidine relieves hyperalgia in patients with sympathetically mantained pain. Pain. 1991;47:309-17.
4. Feinmann C. Pain relied by antidepressants: possible modes of action. Pain. 1985;23:1--8.
5. Foley KM. Analgesic drug therapy in cancer pain: principles and practice. Med Clin North Am. 1987;71:207.
6. Gelembert AJ. New perspectives on the use of tricyclic antidepressants. J Clin Psychiatry. 1989;50(sup 1):3.
7. Hertz A. Opiates opioids and their reception in the modulation of pain. Acta Neurochir. 1987;38(Sup.1):36-40.
8. Neves ATA, Teixeira MJ. Dor músculo-esquelética – princípios de tratamento. São Paulo: 1º Congresso Paulista de Geriatria e Gerontologia – GERP'98 – Consensos e Recomendações; 1998.
9. Omoigue S. The pain drugs handbook. St Louis: Mosby; 1995.
10. Teixeira MJ. Controvérsias no uso de morfínicos no tratamento da dor não-oncológica. In: Correa CFC (ed.). Anais do III Simbidor – Simpósio Internacional de Dor. São Paulo: Simpósio Internacional de Dor; 1997. p. 2-9.
11. Tonnessen TI. Pharmacology of drugs used in the treatment of fibromyalgia and myofascial pain. In: Vaeroy H, Merskey H (eds.). Progress in fibromyalgia and myofascial pain. Amsterdam: Elsevier; 1993. p. 173-88.
12. World Health Organization. Cancer pain relief. Geneva: WHO; 1986.

GLOSSÁRIO

Termos usados em farmacovigilância

(**De acordo com a Anvisa – 2005**)

ALERTA DE SEGURANÇA: alerta amplamente divulgado que contém informações sobre a segurança de um medicamento.

ALERTA RÁPIDO: alerta que deve ser feito de maneira urgente para iniciar um procedimento de recolhimento de um medicamento.

ALERTA RESTRITO: alerta que contém informações sobre a segurança de um medicamento, direcionado para grupos específicos de usuários ou instituições devido a peculiaridades de uso ou administração de determinados medicamentos.

ANATOMICAL THERAPEUTIC CHEMICAL CLASSIFICATION **(ATC):** classificação anátomo-terapêutica-química de medicamentos, desenvolvida em Oslo, na Noruega, pelo Centro Colaborador da OMS para Metodologias Estatísticas de Medicamentos, responsável também pelo desenvolvimento das doses diárias definidas (Cobert e Biron, 2002).

CLASSIFICAÇÃO DE RISCO: classificação utilizada por diversos países para qualificar o risco a que uma população está exposta, dependendo da classe terapêutica, tipo de desvio de qualidade, patologia e população exposta ao risco com o uso desse medicamento.

CONFIDENCIALIDADE: manutenção da privacidade dos pacientes, profissionais de saúde e instituições, incluindo identidades pessoais e todas as informações médicas pessoais.

CRISE: manifestação violenta e repentina de ruptura de um equilíbrio (Aurélio, 1999). Situação que surge após o recebimento de uma nova informação sobre um produto farmacêutico e que requer a tomada de uma ação imediata devido à mudança na percepção de que uma falha na segurança desse produto pode causar um grave impacto (*Dialogue in Pharmacovigilance*, 2002).

DETENTOR DO REGISTRO DO MEDICAMENTO: empresa, pessoa ou organização que requereu e recebeu a permissão de uma agência reguladora para a comercialização de um produto farmacêutico (Cobert e Biron, 2002).

EFEITO EXTRÍNSECO: expressão utilizada para designar aquelas reações adversas não relacionadas ao princípio ativo do medicamento, mas relacionadas a causas diversas, como excipientes, contaminações, materiais defeituosos, problemas de produção, embalagem, estocagem ou preparações inapropriadas (Cobert e Biron, 2002).

EMPRESA DETENTORA DO REGISTRO DO MEDICAMENTO: empresa que requereu e recebeu a permissão de uma agência reguladora para a comercialização de um produto farmacêutico (Cobert e Biron, 2002).

ENSAIOS CLÍNICOS: qualquer pesquisa que, individual ou coletivamente, envolva o ser humano, de forma direta ou indireta, em sua totalidade ou partes dele, incluindo o manejo de informações ou materiais (Portaria MS n. 3.916, 1998).

ESTRATÉGIA DE RECOLHIMENTO: estratégia definida pelo detentor do registro do medicamento para a ação de recolhimento de um medicamento do mercado.

ESTUDOS FASE IV: termo regulatório aplicado a estudos farmacoepidemiológicos realizados após aprovada a comercialização de um medicamento (Cobert e Biron, 2002).

EVENTO ADVERSO: resultado adverso que ocorre durante ou após o uso clínico de um medicamento (Strom, 2000). Qualquer ocorrência médica indesejável, que pode estar presente durante um tratamento com um produto farmacêutico sem necessariamente possuir uma relação causal com o tratamento. Todo evento adverso pode ser considerado como uma suspeita de reação adversa a um medicamento (Cobert e Biron, 2002).

EVENTO ADVERSO GRAVE: efeito nocivo que ocorre na vigência de um tratamento medicamentoso que ameace a vida; resulte em morte, incapacidade significativa ou permanente, anomalia congênita ou hospitalização; ou prolongue uma hospitalização já existente.

EVENTO ADVERSO INESPERADO: qualquer experiência nociva que não esteja descrita na bula do medicamento, incluindo eventos que possam ser sintomática e fisiopatologicamente relacionados a um evento descrito na bula, mas que diferem desse evento pelo grau de gravidade e especificidade. Além disso, é considerado inesperado o evento adverso cuja natureza, gravidade ou desfecho é inconsistente com a informação contida na bula.

FARMACOEPIDEMIOLOGIA: estudo do uso e dos efeitos dos medicamentos em um grande número de pessoas (Strom, 2000). Aplicação dos métodos clássicos e clínicos da epidemiologia, bem como as tecnologias da moderna comunicação da farmacologia clínica e farmacoterapia. Ela representa a última fase de avaliação do desenvolvimento de um medicamento e é absolutamente essencial para completar o conhecimento de um novo produto para garantir a efetividade, segurança, racionalidade e o uso custo-efetivo (Cobert e Biron, 2002).

FARMACOVIGILÂNCIA: ciência relativa à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou qualquer problema relacionado a medicamentos (*The Importance of Pharmacovigilance*, 2002).

MEDICAMENTO: substância química utilizada para modificar a função de um organismo biológico por razões médicas e administrada na forma de um produto farmacêutico (Cobert e Biron, 2002). Produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins diagnósticos (Lei MS n. 5991/73).

MEDICAMENTO BANIDO: suspensão relacionada a questões de segurança da autorização de comercialização de um medicamento por uma agência reguladora (Cobert e Biron, 2002).

MEDICAMENTO BIOLÓGICO: produto farmacêutico, de origem biológica, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico (Resolução RE n. 80, 2002).

MONITORIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS: pode ser utilizada como sinônimo de farmacovigilância ou vigilância de medicamentos (Cobert e Biron, 2002).

NOTIFICAÇÃO DE RECOLHIMENTO: notificação oficial feita pela Anvisa ao detentor do registro do medicamento para que se inicie o recolhimento de um produto farmacêutico.

NOTIFICAÇÃO DE SEGUIMENTO: notificação de acompanhamento de uma suspeita de reação adversa previamente notificada com dados adicionais, clínicos ou de exames complementares a fim de melhor elucidar a relação de causalidade entre o efeito descrito e o medicamento suspeito.

***PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT* (PSUR/ICH):** documento sobre a segurança de um medicamento comercializado, emitido pelo seu fabricante, que deve ser submetido periodicamente à autoridade regulatória do país a fim de avaliar o seu perfil de relação benefício-risco. Este documento foi estabelecido pela International Conference on Harmonization (ICH).

***POST-MARKETING SURVEILLANCE*:** estudo do uso e dos efeitos dos medicamentos após a liberação de comercialização. Este termo às vezes é usado como sinônimo de farmacoepidemiologia, mas esta pode ser relevan-

te para os estudos pré-comercialização. Reciprocamente, o termo *post-marketing surveillance* às vezes é aplicado somente em estudos conduzidos após a comercialização de medicamentos que procuram sistematicamente por efeitos adversos aos medicamentos (Strom, 2000).

PROBLEMAS RELACIONADOS COM MEDICAMENTOS: qualquer afastamento dos parâmetros de conformidade e no ciclo do medicamento que possa trazer risco ao usuário.

PRODUTO FARMACÊUTICO: formulação galênica que possui princípios ativos e excipientes, que pode ser um produto de marca ou um produto genérico (Cobert e Biron, 2002).

QUEIXA TÉCNICA: notificação feita pelo profissional de saúde quando observado um afastamento dos parâmetros de qualidade exigidos para a comercialização ou aprovação no processo de registro de um produto farmacêutico.

REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTOS: qualquer resposta a um fármaco que seja prejudicial, não intencional e ocorra nas doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico e tratamento de doenças ou para a modificação de uma função fisiológica (Edwards e Biriell, 2001).

RECOLHIMENTO: suspensão da comercialização e do uso de produtos terapêuticos relacionada a defeitos de qualidade, segurança ou eficácia destes produtos (*Uniform Recall Procedure for Therapeutic Goods*, 2001). Suspensão da distribuição ou uma ação de correção do produto comercializado, que pode incluir bulas, materiais promocionais ou outros fatores que o FDA considere uma violação às leis administradas por ele e contra a qual a agência americana deve iniciar uma ação legal (*Investigations Operations Manual*, 1994).

RECOLHIMENTO PARA CORREÇÃO DE PRODUTO: reparo, modificação, ajuste ou reembalagem de produtos terapêuticos por razões relacionadas a deficiências na qualidade, segurança ou eficácia dos produtos (*Uniform Recall Procedure for Therapeutic Goods*, 2001).

RISCO: probabilidade de um evento particular ocorrer a um indivíduo (Cobert e Biron, 2002). Probabilidade de um indivíduo desenvolver um resultado (doença ou outro desfecho clínico) em certo período de tempo (Pereira, 1995).

SINAL: conjunto de notificações sobre uma possível relação causal entre um evento adverso e um medicamento, até então desconhecida ou documentada de modo incompleto, sendo necessária mais de uma notificação, dependendo da gravidade do evento e da qualidade da informação. É necessário estabelecer a força de associação, importância clínica (gravidade e impacto de saúde pública) e o potencial para a adoção de medidas preventivas (Cobert e Biron, 2

Índice remissivo

A

Abuso do álcool 270
Acompanhamento
  farmacoterapêutico 9
  pré-quimioterapia 242
Adolescência 345
Agentes
  alquilantes 241
  antimetabólitos 241
  hormonais 242
  quimioterápicos 240
Agonistas beta-2 adrenérgicos 237
AIDS 257
Alcaloides 242
Álcool 27
Aleitamento materno 312, 319
  contraindicações potenciais 317
  doenças infecciosas maternas 312
  drogas usualmente compatíveis 322
  princípios para o uso de drogas 323
  riscos da dieta materna 316
  riscos nutricionais 315
Alergia 62
Alfa-1 bloqueadores 174
Alopecia 253
Ambiente 29
Analgésicos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) 378
Analgésicos morfínicos 379
Análise custo-benefício 105
Análise custo-efetividade 104
Análise custo-utilidade 106
Análise de minimização de custos 103
Análise de sensibilidade 107
Análise econômica 102
  metodologia 108
Anamnese 32
  farmacêutica 10
  farmacêutica em pediatria 329
  limitações 32
  obtenção 34
  roteiro de perguntas 34
Anemia 252
Anestésicos
  inalatórios 289
  intravenosos 289
  locais 289
Anfenicóis 296

Anfetaminas 386
Anorexia 251
Ansiolíticos 292
Antagonistas
de receptores muscarínicos 238
do receptor da angiotensina II 177
dos canais de cálcio 175
Antiácidos gástricos 295
Antiarrítmicos 294
Antibióticos 242
betalactâmicos 296
não betalactâmicos 296
princípios gerais para o uso 364
Antibioticoterapia 363, 366
seguimento de pacientes 368
Anticoagulantes 293
Anticolinérgicos 292
Anticonvulsivantes 288, 291, 385
Antidepressivos 291, 382
Antidiabéticos orais 293
Antidiarreicos 295
Antieméticos 288, 295
Antifiséticos 295
Antiflatulentos 295
Anti-hipertensivos 294
Anti-histamínicos 293
Anti-inflamatórios não esteroidais 290
Antimicrobianos 364
uso inadequado 364
Antineoplásicos 296
Antipsicóticos 292
Antissépticos urinários 297
Antituberculostáticos 297
Antitussígenos 294
Antiúlcera péptica 295
Asma 218
cuidados ambientais 231
definição 219
epidemiologia 219
fisiopatologia 223
tratamento farmacoterapêutico 237
Associação de agentes anti-hipertensivos 178
Associações medicamentosas 157
Atenção farmacêutica 3, 7, 17
áreas de atuação 18
planejamento 20
Atendimento farmacêutico 9
Aterogênese 199
Aterosclerose 202, 273
estratificação de risco 202
Atividade física 28
Atividades clínicas 156
Automedicação 156

B

Betabloqueadores 174, 293
Biblioteca de Medicamentos Essenciais da OMS 128
Bioética 10
Broncodilatadores 237

C

Câncer 240
Cânceres hormônio-dependentes 277
Centro de informações sobre medicamentos 116
desenvolvimento de um projeto 119
Cistite hemorrágica 255
Citomegalovírus 314
Componentes da apresentação de um caso clínico 53
Comportamento sexual 28
Confidencialidade 390

Consenso de Granada 56
Constipação 249
Consulta farmacêutica 11
Consultório farmacêutico 11
Corticosteroides 386
Crise 390
Critérios de seleção de pacientes 47
Cromolin 238
Cuidado centrado no paciente 11
Cuidador 11
Cuidados relacionados ao medicamento 4

D

Depressão 37
Desidratação 335
Desordens psicológicas 269
Diabetes gestacional 302
Diabetes melito 181
  automonitoração 192
  classificação 182
  complicações relacionadas 194
  diagnóstico 183
  esquemas de terapêutica 185
  exercícios físicos 187
  prevenção 184
  recomendações nutricionais 186
  tipo 1 186
  tipo 2 186
  tratamento com insulina 188
Diarreia 250, 339
Dieta 27
Diferenças de gênero em doença 267
Dislipidemias primárias 198
  avaliação laboratorial 201
  classificação 200
  tratamento medicamentoso 203
Diuréticos 173, 293
Doença(s)
  aterosclerótica 198
  autoimunes 269
  cardiovascular 165
  de Alzheimer 357
  de Lyme 315
  isquêmica do coração 268
  sexualmente transmissíveis 351
Dor musculoesquelética 377
Dor oncológica 258
  tratamento 260
Drogas 27, 351

E

Eritema 253
Estatinas 203, 212
Estomatites 250
Estrógenos 272, 281
Evolução farmacêutica 11
Exame físico 38
Exames laboratoriais e diagnósticos 51
Expectorantes 294
Ezetimiba 204

F

Facts & Comparisons – Drug Interactions® 74
Fadiga 255
Farmacêutico 3
  conceitos 3
  habilidades clínicas 3
  responsabilidades 3
Farmácia clínica 3, 12
  definição 3
Farmacocinética clínica 111
  informações relevantes 113

protocolos 114
Farmacoeconomia 97
custos 100
histórico 99
Farmacoepidemiologia 89
contribuições para a saúde pública 90
futuro 91
indicadores de qualidade das prescrições 91
Fármacos
citotóxicos 287
retinoides 287
Farmacoterapia 12
da dor 377
Farmacovigilância 83
centros 85
conceitos 84
notificação 85
papel do farmacêutico 84
FDA-MedWatch 94
Febre 41
Ferdinand Saussure 31
Fibratos 206, 213
Fotossensibilidade 254
Função tireoidiana 282

G

Glicocorticoides 238
Gonadotrofina coriônica (HCG) 281
Gravidez 279
acompanhamento clínico 307
álcool 305
alterações fisiológicas 280
classificação dos fármacos quanto ao risco 288
dados úteis ao farmacêutico 298
de alto risco 301
drogas anti-hipertensivas 304
em pacientes epilépticas 304
hipertensão 302
tabaco 306
Grupos e indicações terapêuticas especificadas (GITE) 157, 158

H

Hebiatria 345
Hepatites 313
Herpes simplex 314
Hiperpigmentação 254
Hiper-responsividade brônquica 227
Hipertensão arterial sistêmica 165, 194, 268
abordagem multiprofissional 167
esquemas terapêuticos 171
fatores de risco associados 171
investigação clínica e decisão terapêutica 166
prevenção 171
rotina diagnóstica 166
tratamento medicamentoso 170
tratamento não medicamentoso 168
Hipnoanalgésicos 290
Hipócrates 31
Histórico de uso de medicações 48
HIV 312
Hormônios 280
hipofisários 282

I

Idiossincrasia 63
Imunização 29
Incidente 12
Infecção hospitalar 370
Inibidor da *microsomal transfer protein* (MTP) 210

Inibidores adrenérgicos 174
Inibidores da enzima conversora da angiotensina 176
Inibidores da *Proprotein convertase subtilisin kexin type 9* (PCSK9) 211
Inibidores da proteína de transferência de éster de colesterol (CETP) 210
Inibidores da síntese de apolipoproteína B 211
Insulinoterapia 189
Interações medicamentosas 71, 179, 212
  associação de antibióticos 74
  com agentes anti-inflamatórios esteroidais 78
  com agentes anti-inflamatórios não esteroidais 78
  com agentes antiparkinsonianos 77
  com agentes antipsicóticos 77
  com agentes betabloqueadores 77
  com anticolinérgicos 76
  com anticonvulsivantes 76
  com drogas anticoagulantes 76
  uso concomitante de drogas depressoras do sistema nervoso central (SNC) 74
Intervenção farmacêutica 10, 12
Intolerância 62

L

Laxativos 295
Leucopenia 252
Lexicomp® 74
Lista de medicamentos do paciente 12
Lista Modelo de Medicamentos Essenciais 126

M

Macrolídeos 296
Medicamentos anti-hipertensivos 172
Medicamentos essenciais 125
  biblioteca da OMS 128
  critérios de seleção 127
  lista modelo da OMS 125
Medicina baseada em evidências 150
  como se pratica 151
  limite e críticas 153
  papel do farmacêutico 154
MedWatch 94
Metais pesados 288
Método Dáder 55
Micromedex® 74
Miorrelaxantes 384
Modificação do risco 26
Monitoração farmacocinética 111
Mononucleose infecciosa 341
Morbidade e mortalidade nas mulheres 264
Mucolíticos 294

N

Náuseas e vômitos 247
Nefropatia diabética 194
Neurolépticos 383
Neutropenia 252
Niacina 209, 213

O

Ômega-3 210, 213
Osteoporose 269, 275
Otimização da farmacoterapia 12

P

Paciente 36
  ansioso 36
  com pouca inteligência 38

crianças e adolescentes 38
deprimido 36
em estado grave 37
eufórico 37
hipocondríaco 36
hostil 37
idoso 38
inibido ou tímido 37
psicótico 37
sugestionável 36
surdo-mudo 38
Paciente asmático 218
atendimento 233
Paciente diabético 181
educação 193
Paciente dislipidêmico 198
Paciente gestante 279
Paciente hebiátrico 345
Paciente hipertenso 165
Paciente idoso 353
considerações na prescrição de medicamentos 353
drogas que contribuem para prejuízos funcionais 355
mudanças na composição do organismo 353
mudanças na sensibilidade aos medicamentos 354
princípios de prescrição de drogas 356
Paciente lactente 328
Paciente oncológico 240
Paciente pediátrico 326
vigilância do crescimento e desenvolvimento 332
Parecer farmacêutico 13
Pesquisa clínica 136
aspectos éticos 144
aspectos regulatórios 141
fases 140
perspectivas futuras no Brasil 148
Planejamento farmacoterapêutico 52
Plano de cuidado 13
Pós-menopausa 272
Prática focada no paciente 19
Pré-eclâmpsia 303
Prescrição de medicamentos 13
Prescrição farmacêutica 13, 156
aspectos éticos 157
legislação brasileira 157
Pressão arterial 165
meta de redução 170
Prevenção de doenças 25
definições 26
primária 26
Problema de saúde autolimitado 13
Problema relacionado a medicamento 9
Progesterona 272, 280
Programa Farmácia Popular 132
Programas de vacinação 333
Projeto de atenção farmacêutica 21
estrutura 21
modelo 22
Promoção da saúde 9
Prontuário médico 44
Protocolos clínicos 150
Prurido 42
Puberdade 346
ambiente legal 349
crescimento esquelético 346
desenvolvimento psicológico 347
momento de maturidade 348
morbidade e mortalidade 349
mudanças ambientais 348
mudanças cardiorrespiratórias 347

mudanças psicológicas 348
papel do farmacêutico 352
sistema esquelético 350

Q

QALY 107
Qualidade de vida 6
ajustada por anos de vida (QALY) 107
Queixa técnica 14
Quimioprofilaxia 29
Quimioterapia 244
efeitos colaterais 247
efeitos hematológicos adversos 251
estratégias adicionais 257
princípios 257
procedimentos recomendados para prevenir e tratar reações anafiláticas e de hipersensibilidade 244
protocolos clínicos 256
reações alérgicas 244
reações cutâneas 253
Quimioterápicos antiprotozoários 297
Quinolonas 297

R

Rastreamento em saúde 14
Reação tardia à radiação 254
Reações adversas a medicamentos 60
classificação 65
definição 61
no idoso 68
Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) 132
Relação paciente-farmacêutico 6
Rename 132
Resinas 204, 213
Responsabilidade 6
Resultados 5
Roland Barthes 31

S

Sarampo 315
Sarcoma de Kaposi 257
Saúde
baseada em evidência 14
da mulher 264
mental e sexual 275
Seguimento farmacoterapêutico 9, 44
faturamento 57
Semiologia farmacêutica 31
Serviços de saúde 14
Sinais e sintomas importantes 41
Síndrome alcoólica fetal 305
Sociedade Brasileira de Profissionais em Pesquisa Clínica (SBPPC) 136
Soro caseiro 337

T

Talidomida 287
Tecnologias em saúde 14
Terapia
antiemética 248
anti-inflamatória 238
Teratogênese 285
Terminologia dos ensaios clínicos 138
Testes com fármacos 137
Tetraciclinas 297
Toxicidade sistêmica 64
associada a defeitos enzimáticos determinados geneticamente 67
hematológica 64
hepática 64
não relacionada à atividade farmacológica primária da droga 66

neurológica 64
renal 64
Tranquilizantes menores 386
Traumatismos cranianos 359
Trimetoprima 297
Trombocitopenia 251
Tuberculose 315

U

Unidade de farmacocinética clínica 111
características 112
Urticária 253
Uso
de medicamentos na lactação 319
racional de medicamentos 15
seguro de medicamentos 15

V

Vacina anti-*Hemophilus influenzae* tipo B 335
Varfarina 288
Varicela zoster 314
Vasodilatadores diretos 175
Viminol 387
Violência contra as mulheres 270
Vírus linfotrófico humano de células T (HTLV-1 e 2) 312
Vômito 338

X

Xantinas 237

OUTRO TÍTULO DO AUTOR



www.manole.com.br

A farmácia clínica busca a melhoria dos resultados farmacoterapêuticos e comprovadamente aumenta a adesão do paciente ao tratamento, diminui custos nos sistemas de saúde quando monitora reações adversas e interações medicamentosas, e melhora a qualidade de vida dos pacientes.

Farmácia Clínica & Atenção Farmacêutica tem como objetivo principal fornecer ao profissional e ao acadêmico as ferramentas básicas de trabalho – teóricas, práticas e clínicas – para o exercício da farmácia clínica e a reflexão sobre a prática clínica no ambiente altamente competitivo da era globalizada.

A obra é organizada em três partes, contendo:

- os princípios de farmácia clínica e atenção farmacêutica;
- as ferramentas para o trabalho diário e as atividades práticas clínicas; e
- informações sobre grupos específicos de pacientes.

Farmácia Clínica & Atenção Farmacêutica constitui uma fonte valiosa para o aprendizado do assunto e a consulta no dia a dia profissional.

Manole

ISBN 978-85-204-5086-4

9 788520 450864