
Hospital Municipal São Lucas

Medicamentos Disponíveis e suas Implicações Clínicas: Interações Medicamentosas | Cronofarmacologia | Mecanismo de Ação | Farmacocinética | Farmacodinâmica

Elaborado por:

Monise Karoline Leocádio
Farmacêutica Hospitalar
CRF: 36.005

Objetivo:

Este documento tem como objetivo fornecer uma visão geral dos medicamentos comumente disponíveis no Hospital Municipal São Lucas, abordando aspectos cruciais para a prática clínica segura e eficaz, incluindo suas interações medicamentosas potenciais, considerações cronofarmacológicas relevantes, mecanismos de ação, farmacocinética e farmacodinâmica.

Importante:

Este documento serve como uma referência informativa inicial. A administração de qualquer medicamento deve ser sempre realizada sob prescrição e supervisão médica, considerando as particularidades de cada paciente e as informações atualizadas presentes nas bulas dos medicamentos.

1. AGENTES ANTIPARASITÁRIOS

1.1 Derivados do Benzimidazol

⌘ Albendazol 400 mg & 40 mg/mL

Interações:

O Albendazol pode interagir com medicamentos que afetam o fígado, como certos anticonvulsivantes (por exemplo, fenitoína, carbamazepina) e medicamentos que aumentam a atividade do sistema enzimático hepático. Essas interações podem alterar os níveis do Albendazol ou de outros medicamentos. Além disso, o uso concomitante com álcool ou outros medicamentos hepatotóxicos deve ser evitado para não sobrecarregar o fígado. Sempre informe seu médico sobre todos os medicamentos que estiver usando.

Cronofarmacologia:

O Albendazol é geralmente administrado em doses únicas ou em ciclos, dependendo do tratamento. Após a administração oral, ele é absorvido no trato gastrointestinal, mas sua biodisponibilidade aumenta quando tomado com uma refeição rica em gordura. Os níveis máximos no plasma são atingidos em cerca de 2 a 5 horas. Sua eliminação ocorre principalmente pelo fígado, com metabolização em metabólitos ativos, e a excreção é feita pelas fezes. O efeito do medicamento dura enquanto estiver ativo no organismo, dependendo do ciclo de tratamento.

Mecanismo de ação:

O Albendazol atua inibindo a tubulina, uma proteína essencial para a formação do citoesqueleto dos parasitas. Isso leva à desorganização do citoesqueleto, impedindo a captação de glicose e outros nutrientes, resultando na morte do parasita. Ele é eficaz contra uma variedade de vermes, incluindo tênias, nematóides e outros helmintos.

Farmacocinética e farmacodinâmica:

Farmacocinética: Após administração oral, o Albendazol tem baixa biodisponibilidade, mas essa aumenta com a ingestão de alimentos gordurosos. Ele é rapidamente metabolizado no fígado em metabólitos ativos, principalmente o albendazol sulfoxido. A meia-vida de eliminação dos metabólitos é de aproximadamente 8 a 12 horas.

Farmacodinâmica: A ação do Albendazol é a inibição da tubulina, levando à disfunção do citoesqueleto do parasita, o que causa sua morte. Sua eficácia depende da dose, do ciclo de tratamento e do tipo de parasita tratado.

1.2 Avermectinas

⌘ Ivermectina 6 mg

Interações:

A Ivermectina pode interagir com outros medicamentos que afetam o sistema nervoso, como outros antiparasitários, medicamentos que aumentam a permeabilidade da barreira hematoencefálica ou que tenham efeito sedativo. Além disso, o uso concomitante com certos medicamentos que afetam o fígado pode alterar sua metabolização. Por isso, é importante informar seu médico sobre todos os medicamentos que você está usando.

Cronofarmacologia:

É geralmente administrada em dose única ou em doses periódicas, dependendo do tratamento. Sua absorção ocorre no trato gastrointestinal, com pico de concentração no plasma geralmente entre 4 a 6 horas após a administração. Sua eliminação ocorre principalmente pelo fígado, com metabolização hepática, e os resíduos são excretados pelas fezes. O efeito do medicamento dura alguns dias, dependendo da dose e do parasita tratado.

Mecanismo de ação:

Atua ligando-se aos canais de íons de glutamato na membrana dos parasitas, aumentando a permeabilidade à entrada de íons de cloreto. Isso causa hiperpolarização da membrana, levando à paralisia e à morte do parasita. Ela é eficaz contra uma variedade de parasitas, incluindo vermes e alguns protozoários.

Farmacocinética e farmacodinâmica:

Farmacocinética: Após administração oral, a Ivermectina é bem absorvida, com biodisponibilidade de cerca de 60-80%. Ela se liga às proteínas plasmáticas e é metabolizada no fígado. Sua meia-vida de eliminação é aproximadamente 12 a 36 horas, mas pode variar dependendo do indivíduo.

Farmacodinâmica: A ação principal é a ativação dos canais de glutamato, levando à paralisia do parasita. Essa ação seletiva ocorre porque os canais de glutamato são presentes principalmente em parasitas, minimizando efeitos nos humanos. Assim, ela é eficaz no tratamento de várias infecções parasitárias, como sarna, estrogiloidíase e filariose.

2. AGENTES ANTITROMBÓTICOS

2.1 Antagonistas da Vitamina K

✿ Varfarina Sódica 5 mg

Interações:

Pode interagir com diversos medicamentos e alimentos. Alguns medicamentos, como outros anticoagulantes, anti-inflamatórios, certos antibióticos (como a sulfametoxazol), e medicamentos que afetam o fígado, podem aumentar ou diminuir seu efeito.

Alimentos ricos em vitamina K, como vegetais verdes, podem reduzir a eficácia da varfarina, enquanto o consumo irregular desses alimentos pode aumentar o risco de sangramento ou coagulação. É importante manter uma dieta equilibrada e informar seu médico sobre todos os medicamentos que estiver usando.

Cronofarmacologia:

A varfarina tem uma ação que leva alguns dias para atingir o efeito máximo, geralmente entre 2 a 5 dias após o início do tratamento. Sua meia-vida é longa, cerca de 20 a 60 horas, o que significa que ela permanece no organismo por bastante tempo. Por isso, o ajuste da dose deve ser feito com cuidado, e o monitoramento regular do tempo de protrombina (INR) é essencial para manter o efeito anticoagulante adequado ao longo do tempo.

Mecanismo de ação:

A varfarina atua inibindo a síntese de fatores de coagulação dependentes de vitamina K (como fatores II, VII, IX e X). Ela bloqueia a ação da vitamina K no fígado, impedindo a produção desses fatores essenciais para a coagulação do sangue. Como resultado, o sangue fica menos propenso a formar coágulos, ajudando a prevenir eventos como trombozes e AVCs em pacientes com risco.

Farmacocinética e farmacodinâmica:

Farmacocinética: Após administração oral, a varfarina é bem absorvida, atingindo concentrações plasmáticas máximas em cerca de 1 a 3 horas. Ela se liga extensamente às proteínas plasmáticas (principalmente à albumina), o que influencia sua distribuição e efeito. É metabolizada no fígado por enzimas do sistema citocromo P450, formando metabólitos inativos. Sua meia-vida varia entre 20 a 60 horas, permitindo doses diárias.

Farmacodinâmica: A ação da varfarina é a inibição da síntese de fatores de coagulação dependentes de vitamina K, levando a uma redução na capacidade de coagulação do sangue. O efeito anticoagulante é gradual, e o monitoramento do INR é fundamental para ajustar a dose e garantir a segurança e eficácia do tratamento.

2.2 Inibidores da Agregação Plaquetária

✿ Ácido Acetilsalicílico 100 mg

Interações:

- Os salicilatos deslocam de sua ligação proteica a sulfonilureia, penicilina, tiroxina, tri-iodotironina, fenitoína e naproxeno, potencializando seus efeitos.
- Potencializam o efeito dos anticoagulantes orais e de probenecida. Não é recomendado o uso prolongado e simultâneo de paracetamol, pois aumenta o risco de nefropatia.
- Os acidificantes urinários (ácido ascórbico, fosfato sódico ou potássico, cloreto de amônio) dão lugar a maiores concentrações plasmáticas de salicilato, por diminuir sua excreção.
- Os glicocorticoides aumentam a excreção de salicilato e, portanto, a dose deverá ser adequada.
- O uso simultâneo com outros analgésicos anti-inflamatórios não esteroides pode aumentar o risco de hemorragias devido à inibição adicional da agregação plaquetária.
- A ingestão concomitante de álcool pode aumentar a hemorragia gastrointestinal devido à irritação pelo ácido acetilsalicílico. O álcool também pode potencializar o aumento do tempo de sangramento, induzido pelo ácido acetilsalicílico.
- Pode interagir com outros medicamentos que afetam a coagulação, como anticoagulantes orais, outros anti-inflamatórios, corticosteróides e alguns antidepressivos. Essas combinações podem aumentar o risco de sangramento.
- O uso concomitante com álcool deve ser evitado, pois aumenta o risco de irritação gástrica e sangramento. Sempre informe seu médico sobre todos os medicamentos que estiver usando.

Cronofarmacologia: Para um início rápido, os comprimidos com revestimento não entérico devem ser mastigados e engolidos após a identificação de achados clínicos e eletrocardiográficos sugestivos de síndrome coronariana aguda. A aspirina tem efeito relativamente rápido após a administração oral, com início de ação em cerca de 30 minutos a 1 hora. Sua meia-vida no plasma é de aproximadamente 15 a 20 minutos, mas o efeito antiplaquetário dura toda a vida das plaquetas, cerca de 7 a 10 dias, devido à inibição irreversível da COX-1 nas plaquetas. Por isso, a dose diária mantém o efeito anticoagulante e antiplaquetário necessário para prevenir eventos cardiovasculares.

Mecanismo de ação:

O Ácido Acetilsalicílico atua inibindo irreversivelmente a enzima ciclooxigenase (COX-1 e COX-2). Essa enzima é responsável pela produção de prostaglandinas e tromboxano, que estão envolvidos na inflamação, dor, febre e agregação plaquetária. Ao inibir a COX-1 nas plaquetas, o ácido acetilsalicílico impede a formação de tromboxano A₂, uma substância que promove a agregação das plaquetas, levando a uma ação antiplaquetária e anticoagulante. Essa propriedade é útil na prevenção de eventos cardiovasculares, como infarto do miocárdio e AVC.

Farmacocinética e farmacodinâmica:

Farmacocinética: Após administração oral, o ácido acetilsalicílico é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal. Ele é metabolizado no fígado em salicilato, que é responsável pelo efeito terapêutico. A meia-vida do salicilato varia de 2 a 20 horas, dependendo da dose e do estado do paciente.

Farmacodinâmica: A ação do ácido acetilsalicílico é a inibição irreversível da COX, levando à redução da produção de prostaglandinas e tromboxano, o que resulta em efeito analgésico, antipirético, anti-inflamatório e antiplaquetário. A sua principal aplicação na dose de 100 mg é na prevenção de eventos cardiovasculares devido à sua ação antiplaquetária contínua.

3. AGENTES DOPAMINÉRGICOS

✳ Levodopa + Benserazida 100 mg + 25 mg & 200 mg + 50 mg & 250 mg + 25 mg

Interações:

Essa combinação pode interagir com outros medicamentos que afetam o sistema nervoso central, como antidepressivos, antipsicóticos e outros agentes dopaminérgicos. Além disso, o uso de certos medicamentos hipertensivos, como inibidores da MAO, pode aumentar o risco de efeitos adversos. Alimentos ricos em proteínas podem interferir na absorção da levodopa, reduzindo sua eficácia. Sempre informe seu médico sobre todos os medicamentos que estiver usando.

Cronofarmacologia:

A levodopa, quando administrada com benserazida, tem início de ação geralmente em cerca de 30 a 60 minutos após a ingestão. Seus efeitos podem durar várias horas, dependendo da dose e do paciente. A meia-vida da levodopa é de aproximadamente 1 a 2 horas, mas a combinação com a benserazida ajuda a prolongar o efeito e reduzir os efeitos colaterais, como a náusea.

Mecanismo de ação:

A levodopa é um precursor da dopamina, uma substância que ajuda a controlar os movimentos. No cérebro, ela é convertida em dopamina, ajudando a aliviar os sintomas da doença de Parkinson, como tremores, rigidez e bradicinesia. A benserazida é um inibidor da dopa-descarboxilase periférica, ou seja, ela impede que a levodopa seja convertida em dopamina fora do cérebro. Isso garante que mais levodopa chegue ao cérebro, aumentando sua eficácia e reduzindo efeitos colaterais como náusea e vômito, que ocorrem quando a dopamina é produzida fora do sistema nervoso central.

A combinação de levodopa e benserazida é frequentemente utilizada no tratamento da Doença de Parkinson. A levodopa é um precursor da dopamina, que alivia os sintomas da doença ao aumentar a disponibilidade da dopamina no cérebro. A benserazida é um inibidor da dopa-descarboxilase, que atua no sistema nervoso central e reduz a conversão de levodopa em dopamina fora do cérebro, melhorando assim a eficácia da levodopa e diminuindo efeitos colaterais periféricos.

Farmacocinética e Farmacodinâmica:

Farmacocinética:

Absorção: A levodopa é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, mas sua absorção pode ser afetada por alimentos. A benserazida aumenta a proporção de levodopa que chega ao cérebro.

Distribuição: Tanto a levodopa quanto a benserazida se ligam às proteínas plasmáticas, mas a levodopa atravessa a barreira hematoencefálica, onde exerce seu efeito.

- **Metabolismo:** A levodopa é metabolizada em dopamina, principalmente no cérebro, mas também no fígado e em outros tecidos. A benserazida não atravessa significativamente a barreira hematoencefálica e se concentra mais no sistema nervoso periférico.

- **Eliminação:** A levodopa tem uma meia-vida curta (aproximadamente 1-2 horas), e seus metabólitos são excretados principalmente pela urina.

Farmacodinâmica:

- **Efeitos clínicos :** A combinação reduz a rigidez, bradicinesia e tremores característicos da Doença de Parkinson.

- **Efeitos colaterais :** Embora a combinação seja eficaz, pode causar efeitos adversos como náuseas, vômitos, hipotensão, e em alguns casos, movimentos involuntários (discinesias) após longos períodos de uso.

4. AGENTES CONTRA DOENÇAS PROTOZOÁRIAS

✿ Benzoilmetronidazol 40 mg/mL

Interações:

- Anticoagulantes: O metronidazol pode potencializar o efeito de anticoagulantes orais, como a varfarina, aumentando o risco de hemorragias.
- Álcool: A ingestão de álcool durante o tratamento com metronidazol pode causar reações adversas graves, como o efeito antabuse (reação tipo disulfiram), que inclui rubor, náuseas e palpitações.
- Outros medicamentos: A combinação com medicamentos que afetam a função hepática pode alterar a metabolização do benzoilmetronidazol e potencialmente aumentar seus efeitos tóxicos.

Cronofarmacologia:

A cronofarmacologia investiga a variação dos efeitos dos medicamentos em relação aos ritmos biológicos do corpo, como os ciclos circadianos. No caso do benzoilmetronidazol, sua eficácia pode ser afetada pelo momento da administração, uma vez que a resposta a infecções e a atividade do sistema imunológico podem variar ao longo do dia. Embora a pesquisa específica sobre o benzoilmetronidazol seja limitada, é importante considerar a administração em horários que alinhem com os ritmos biológicos do paciente para otimizar a eficácia e minimizar efeitos colaterais.

Mecanismo de Ação:

O benzoilmetronidazol, semelhante ao metronidazol, age através da interferência no DNA de organismos sensíveis. Ele é reduzido por nitro-redutases bacterianas, resultando em metabolitos ativos que causam a ruptura das cadeias de DNA, levando à morte celular dos microrganismos. Isso o torna efetivo contra uma variedade de bactérias anaeróbias e protozoários.

Farmacocinética:

- Absorção: Após a administração, o benzoilmetronidazol é bem absorvido pelo trato gastrointestinal. A biodisponibilidade pode ser influenciada pela presença de alimentos.
- Distribuição: O fármaco é amplamente distribuído nos tecidos e fluidos corporais, alcançando concentrações em fluidos como saliva e bile, além de atravessar a barreira hematoencefálica e placenta.
- Metabolismo: O benzoilmetronidazol é metabolizado no fígado, principalmente por meio de hidroxilação e conjugação com ácido glicurônico.
- Eliminação: O fármaco e seus metabólitos são excretados principalmente na urina. A meia-vida pode variar, mas normalmente é em torno de 8 horas.

Farmacodinâmica:

Os efeitos do benzoilmetronidazol se relacionam diretamente com a sua capacidade de inibir o crescimento e a replicação de microrganismos sensíveis. A atividade antimicrobiana se manifesta como a redução de infecções e a recuperação clínica, em resposta ao tratamento.

✿ Metronidazol 250 mg

Interações:

- Dissulfiram: episódios psicóticos e confusão mental.
- Terapia com anticoagulante oral (tipo varfarina): potencialização do efeito anticoagulante e aumento do risco hemorrágico, causado pela diminuição do catabolismo hepático. Em caso de administração concomitante, deve-se monitorizar o tempo de protrombina com maior frequência e realizar ajuste posológico da terapia anticoagulante durante o tratamento com metronidazol.
- Lítio: os níveis plasmáticos de lítio podem ser aumentados pelo metronidazol. Deve-se, portanto, monitorizar as concentrações plasmáticas de lítio, creatinina e eletrólitos em pacientes recebendo tratamento com lítio, enquanto durar o tratamento com metronidazol.
- Ciclosporina: risco de aumento dos níveis plasmáticos de ciclosporina. Os níveis plasmáticos de ciclosporina e creatinina devem ser rigorosamente monitorizados

quando a administração concomitante é necessária.

- Fenitoína ou fenobarbital: aumento da eliminação de metronidazol, resultando em níveis plasmáticos reduzidos.
- 5-fluorouracil: diminuição do clearance do 5-fluorouracil, resultando em aumento da toxicidade do mesmo.
- Bussulfano: os níveis plasmáticos de bussulfano podem ser aumentados pelo metronidazol, o que pode levar a uma severa toxicidade do bussulfano.
- Pode ter sua ação diminuída por barbitúricos.
- Pode aumentar a ação de anticoagulantes orais, hidantoína.

Cronofarmacologia:

Sua administração intravenosa proporciona um início rápido de ação, essencial no tratamento de infecções graves.

Mecanismo de Ação:

O metronidazol atua através da sua redução a um metabolito ativo em meio anaeróbico ou onde estão presentes microorganismos sensíveis. Este metabolito se liga ao DNA das células microbianas, resultando na ruptura das cadeias de DNA e inibindo a síntese de ácidos nucleicos, o que leva à morte celular. Essa ação é eficaz contra organismos como *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, e várias bactérias anaeróbicas.

Farmacocinética:

- Absorção: O metronidazol é bem absorvido pelo trato gastrointestinal, com uma biodisponibilidade de aproximadamente 100%. Alimentos podem retardar sua absorção, mas não alteram significativamente a quantidade total absorvida.
- Distribuição: O metronidazol se distribui amplamente pelo corpo, incluindo tecidos e fluídos corporais, como saliva, secreções pulmonares, e líquido cérebro-espinhal. Ele também atravessa a placenta e se excreta no leite materno.
- Metabolismo: O metronidazol é metabolizado principalmente no fígado através de oxidações, formando metabolitos ativos, como o ácido 2-hidroxi-metronidazol, que também apresenta atividade antimicrobiana.
- Eliminação: A eliminação é principalmente renal, com cerca de 60-80% do metronidazol e seus metabolitos sendo excretados na urina. A meia-vida de eliminação pode variar de 6 a 8 horas, dependendo da função hepática e da presença de outros fatores que podem afetar seu metabolismo.

Farmacodinâmica:

O metronidazol apresenta uma ação bactericida contra microorganismos sensíveis. Sua eficácia é medida pela redução de infecções associadas a esses organismos. A atividade antimicrobiana do metronidazol é efetiva em condições anaeróbicas, onde muitos desses organismos prosperam. Além disso, é importante notar que o uso de metronidazol pode estar associado a efeitos adversos, como náuseas, dor de cabeça, e reações de hipersensibilidade.

5. AGENTES OFTÁLMICOS

⌘ Hipromelose 5 mg/mL (0,5%)

Interações:

Em caso de tratamento ocular local adicional, deve haver um intervalo de aplicação de pelo menos 5 minutos entre os medicamentos. A hipromelose deve ser sempre o último medicamento a ser instilado.

Embora estudos de interação não tenham sido realizados, interações clinicamente relevantes não são esperadas.

Cronofarmacologia:

Não há informações específicas disponíveis sobre a cronofarmacologia da hipromelose 5 mg/mL (0,5%). A cronofarmacologia estuda o efeito dos ritmos biológicos na ação

dos medicamentos. Como a hipromelose é um lubrificante tópico com ação predominantemente mecânica, sua eficácia tem menor probabilidade de ser significativamente influenciada pelos ritmos circadianos em comparação com medicamentos de ação sistêmica.

Mecanismo de Ação:

A hipromelose atua como um lubrificante oftálmico.

Ela age hidratando a superfície do olho e pode ser usada com todos os tipos de lentes de contato para aumentar o conforto durante o uso ou auxiliar na inserção.

A hipromelose adere bem à córnea e à conjuntiva, proporcionando ampla hidratação e diminuindo os sintomas de irritação causados pelo piscar em casos de deficiência de fluido lacrimal. Também alivia os sintomas de dessecação epitelial.

Farmacocinética e Farmacodinâmica:

Farmacodinâmica: A hipromelose é farmacologicamente inerte ou classificada como atóxica e não irritante.

Ela aumenta a espessura do filme lacrimal e prolonga o tempo de ruptura do filme lacrimal, fatores-chave no alívio dos sintomas de olho seco.

Algumas formulações podem conter conservantes como o perborato de sódio, que se degrada em quantidades mínimas de peróxido de hidrogênio ao entrar em contato com a água, proporcionando um efeito antimicrobiano. Esse peróxido de hidrogênio é então rapidamente decomposto em água e oxigênio por catálise no olho.

Farmacocinética: Não foram realizados estudos farmacocinéticos específicos para a administração ocular tópica de hipromelose.

Como um polímero de alto peso molecular, não se espera que a hipromelose seja absorvida sistemicamente em quantidades significativas após aplicação tópica no olho. Sua ação é principalmente local na superfície ocular.

Devido ao seu mecanismo de ação como lubrificante, o efeito farmacodinâmico (alívio dos sintomas de olho seco) está diretamente relacionado à sua presença na superfície ocular e à sua capacidade de aumentar e estabilizar o filme lacrimal. A duração do efeito variará dependendo da dinâmica lacrimal individual e da gravidade da condição de olho seco.

⌘ Maleato de Timolol 5 mg/mL (0,5%)

Interações:

A solução oftálmica de timolol pode interagir com vários medicamentos sistêmicos, particularmente outros betabloqueadores (orais ou oftálmicos), bloqueadores dos canais de cálcio, medicamentos depletors de catecolaminas, antiarrítmicos (como amiodarona) e glicosídeos digitálicos. Essas combinações podem levar a efeitos aditivos na frequência cardíaca e na pressão arterial, podendo causar bradicardia, hipotensão e insuficiência cardíaca.

- Outros Betabloqueadores: Risco aumentado de efeitos betabloqueadores sistêmicos (por exemplo, diminuição da frequência cardíaca, diminuição da pressão arterial).

- Bloqueadores dos Canais de Cálcio (por exemplo, verapamil, diltiazem): Potencial para efeitos aditivos na condução e contratilidade cardíacas, levando a bradicardia, bloqueio AV e insuficiência cardíaca.

- Medicamentos depletors de catecolaminas (p. ex., reserpina): Podem produzir efeitos aditivos e levar à hipotensão e/ou bradicardia acentuada.

Antiarrítmicos (p. ex., amiodarona): Potencial para efeitos aditivos na frequência cardíaca e distúrbios da condução AV.

- Glicosídeos digitálicos: Podem prolongar o tempo de condução atrioventricular.

- Epinefrina (adrenalina): Pode atenuar a resposta broncodilatadora a agonistas beta-adrenérgicos, como a epinefrina.

- Alfbloqueadores sistêmicos: Aumento do risco de hipotensão.

Insulina e hipoglicemiantes orais: Os betabloqueadores podem mascarar os sinais e sintomas de hipoglicemia.

- Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs): Podem reduzir o efeito hipotensor dos betabloqueadores.
- Inibidores do CYP2D6 (p. ex., quinidina, fluoxetina, paroxetina): Podem aumentar as concentrações plasmáticas de timolol.

É crucial que os pacientes informem seu médico sobre todos os medicamentos que estão tomando, incluindo medicamentos de venda livre e suplementos fitoterápicos, antes de iniciar o uso de colírio de timolol. Se estiver usando outros medicamentos oftálmicos tópicos, deve haver um intervalo de pelo menos 5 a 10 minutos entre as aplicações.

Cronofarmacologia:

Alguns estudos sugerem que a pressão intraocular (PIO) tende a ser mais alta durante a noite e no início da manhã. Embora o timolol seja eficaz na redução da PIO ao longo do dia, algumas formulações, como o timolol-LA (de ação prolongada), foram desenvolvidas para administração matinal única diária para proporcionar controle sustentado da PIO por 24 horas, potencialmente em sintonia com esses ritmos circadianos da PIO. No entanto, a solução padrão de 0,5% é frequentemente usada duas vezes ao dia (manhã e noite) para manter a redução consistente da PIO. As considerações cronofarmacológicas específicas para o colírio de timolol 0,5% não estão amplamente documentadas como fator primário em seu regime posológico, mas o momento da administração geralmente é guiado pela necessidade de controle consistente da PIO ao longo do dia e da noite.

Mecanismo de Ação:

O maleato de timolol é um agente bloqueador não seletivo dos receptores beta-adrenérgicos. Quando aplicado topicamente no olho, reduz a pressão intraocular (PIO) elevada e normal, acompanhada ou não de glaucoma.

O mecanismo exato da ação hipotensora ocular dos agentes bloqueadores beta-adrenérgicos tópicos não está claramente estabelecido, mas acredita-se que vários fatores desempenhem um papel.

- Redução da formação de humor aquoso: Estudos sugerem que o timolol reduz principalmente a PIO pela diminuição da produção de humor aquoso no corpo ciliar.
- Possível ligeiro aumento na facilidade de escoamento: Alguns estudos também observaram um pequeno aumento no escoamento de humor aquoso, mas este é geralmente considerado um mecanismo menos significativo em comparação com a redução na formação.

O timolol não possui atividade simpatomimética intrínseca significativa, nem atividade depressora direta do miocárdio, nem atividade anestésica local (estabilizadora da membrana). Ao bloquear os receptores beta-adrenérgicos no epitélio ciliar, reduz a estimulação simpática que contribui para a produção de humor aquoso.

Farmacocinética e Farmacodinâmica:

Farmacocinética:

- Absorção: O timolol administrado em colírio é absorvido sistemicamente. As concentrações plasmáticas são geralmente baixas, mas mensuráveis. A extensão da absorção sistêmica depende de fatores como drenagem nasolacrimal e absorção conjuntival. A oclusão nasolacrimal (pressão no canto interno do olho por 1 a 2 minutos após a instilação) pode reduzir a absorção sistêmica.

Distribuição: Uma vez absorvido sistemicamente, o timolol é distribuído por todo o corpo. Possui baixa ligação às proteínas.

- Metabolismo: O timolol sofre metabolismo hepático de primeira passagem significativo após administração oral. No entanto, com a administração ocular tópica, a quantidade que chega ao fígado é menor, mas ainda ocorre. É metabolizado por várias vias, incluindo a CYP2D6.

- Eliminação: O timolol e seus metabólitos são excretados principalmente na urina. A meia-vida de eliminação do timolol após absorção sistêmica é de cerca de 3 a 4 horas.

Farmacodinâmica:

- Efeitos Oculares: O timolol reduz a PIO ao bloquear os receptores beta-adrenérgicos

no olho, levando à diminuição da produção de humor aquoso. O início de ação geralmente é rápido, ocorrendo em 15 a 30 minutos, com o efeito máximo tipicamente observado.

6. AGENTES REPOSITORES DE ELETROLITOS

☼ Cloreto de Sódio + Cloreto de Potássio + Citrato de Sódio + Glicose 3,5 g/L + 1, 5 g/L + 2,9 g/L + 205g/L

Interações:

- Outros Medicamentos Orais: O rápido trânsito de fluidos pelo trato gastrointestinal em indivíduos que necessitam de terapia de reidratação oral (TRO) pode afetar a absorção de outros medicamentos administrados por via oral. É aconselhável administrar outros medicamentos orais em horários diferentes, se possível.

Diuréticos poupadores de potássio, inibidores da ECA, BRAs: Devido ao teor de potássio na SRO, deve-se ter cautela em pacientes que tomam esses medicamentos, pois podem aumentar o risco de hipercalemia (níveis elevados de potássio).

- Suplementos minerais (incluindo potássio): A ingestão adicional de potássio por meio de suplementos deve ser evitada, a menos que seja especificamente orientada por um profissional de saúde, devido ao risco de hipercalemia.

Insulina e hipoglicemiantes orais: O alto teor de glicose nesta formulação específica (205 g/L) pode impactar significativamente os níveis de glicose sanguínea em pacientes diabéticos, potencialmente exigindo ajustes no manejo do diabetes. A SRO padrão com menor nível de glicose foi desenvolvida para auxiliar a absorção de sódio sem causar hiperglicemia significativa na maioria dos indivíduos.

- Sucos de frutas ou leite: Geralmente, a SRO deve ser preparada apenas com água, pois outros fluidos podem alterar o equilíbrio eletrolítico e a osmolaridade da solução, potencialmente reduzindo sua eficácia ou até mesmo sendo prejudiciais. A concentração muito alta de glicose nesta formulação já se desvia significativamente das recomendações padrão.

Cronofarmacologia:

Não há informações específicas prontamente disponíveis sobre a cronofarmacologia da SRO padrão. Como seu uso é ditado principalmente pela necessidade aguda de corrigir a desidratação e os desequilíbrios eletrolíticos, independentemente da hora do dia, os ritmos circadianos não são uma consideração primária em sua administração. No entanto, fatores individuais do paciente e a causa subjacente da desidratação podem influenciar indiretamente o momento da administração com base em seus sintomas (por exemplo, aumento da perda de fluidos em determinados horários). O impacto da concentração muito alta de glicose nos aspectos cronofarmacológicos não está estabelecido.

Mecanismo de Ação:

A eficácia da SRO padrão baseia-se no princípio fisiológico do cotransporte de glicose-sódio no intestino delgado.

- Absorção de Sódio e Glicose: A presença de glicose aumenta a absorção de íons sódio (Na^+) através da parede intestinal para os enterócitos (células epiteliais intestinais) através do cotransportador sódio-glicose (SGLT1).

- A Água Segue o Sódio: A absorção de sódio cria um gradiente osmótico, que impulsiona a absorção passiva de água do lúmen intestinal para a corrente sanguínea.

- Reposição Eletrolítica: A inclusão de cloreto de potássio (KCl) e citrato de sódio ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$) ajuda a repor o potássio e o bicarbonato (o citrato é metabolizado em bicarbonato) perdidos devido à diarreia e aos vômitos, prevenindo assim a hipocalemia e corrigindo a acidose metabólica.

No caso da formulação fornecida com uma concentração de glicose muito alta (205 g/L), o mecanismo relacionado ao cotransporte sódio-glicose ainda seria funcional para a absorção de sódio e água. No entanto, a osmolaridade excessivamente alta da solução, devido à alta concentração de glicose, pode neutralizar o efeito pretendido

por atrair água para o lúmen intestinal.

Altas concentrações de solutos no intestino podem levar a uma atração osmótica de água para o intestino, potencialmente agravando a diarreia e a desidratação, as mesmas condições que a SRO se destina a tratar.

- Causar hiperglicemia: A rápida absorção de uma quantidade tão grande de glicose pode levar a aumentos significativos nos níveis de açúcar no sangue, especialmente em indivíduos com tolerância à glicose diminuída ou diabetes.

Farmacocinética e Farmacodinâmica:

Farmacocinética:

- Absorção: Os eletrólitos (sódio, potássio, cloreto) e a glicose da SRO são prontamente absorvidos pelo trato gastrointestinal, principalmente pelo intestino delgado. A presença de glicose facilita a absorção de sódio.
- Distribuição: Uma vez absorvidos, o sódio e o potássio são distribuídos pelos fluidos extracelulares e intracelulares do corpo, respectivamente, desempenhando papéis cruciais na manutenção do equilíbrio hídrico, na função nervosa e na contração muscular. O citrato é metabolizado em bicarbonato, que amortece os ácidos no sangue.

Farmacodinâmica:

- Restauração do Equilíbrio Hidráulico e Eletrolítico: O principal efeito farmacodinâmico da SRO padrão é a rápida restauração do volume de líquidos e a correção dos desequilíbrios eletrolíticos causados pela desidratação por diarreia ou vômito. As concentrações específicas de sódio e glicose são cuidadosamente balanceadas para otimizar a absorção de sódio e água.
- Correção da Acidose: O citrato ajuda a corrigir a acidose metabólica, uma complicação comum da diarreia grave devido à perda de bicarbonato.
- Impacto da Glicose Elevada: A concentração extremamente elevada de glicose (205 g/L) na formulação fornecida provavelmente levaria a uma solução hiperosmolar. Farmacodinamicamente, isso poderia resultar em:
 - Redução da absorção líquida de líquidos ou mesmo perda de líquidos para o intestino.
 - Aumento significativo dos níveis de glicose no sangue.
 - Potencial para diarreia osmótica.

7. AGENTES QUE ATUAM NA SECREÇÃO GÁSTRICA

7.1 Antagonistas de Receptor H2

⌘ Hidróxido de Alumínio 61.5 mg/mL

Interações:

- O aumento do pH gástrico, em decorrência da administração de antiácidos, interfere nas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas de vários medicamentos. Desta forma ocorre a diminuição na absorção de fármacos fracamente ácidos, como por exemplo, digoxina, fenitoína, clorpromazina e isoniazida, com a possibilidade de redução do efeito destes medicamentos.
- Ocorre também o aumento da absorção de fármacos fracamente básicos, tais como pseudoefedrina e levodopa, o que pode resultar no aumento da toxicidade.
- Os antiácidos podem interagir por adsorção. Isso pode resultar na diminuição do efeito de alguns medicamentos, como a tetraciclina.
- Não deve ser administrado concomitantemente aos antibióticos que contêm tetraciclina (ou qualquer um dos seus sais), benzodiazepínicos, fenotiazinas,

diflunisal, digoxina, cetoconazol, flúor, quinolonas, propanolol, penicilina, neurolépticos fenotiazínicos, metoprolol, atenolol, captopril, ranitidina, sais de lítio, sais de ferro, cloroquina, ciclinas, bifosfonato, etambutol, fluoreto de sódio, glicocorticóides, indometacina, isoniazida, oxalato de potássio, lincomicinas ou ácido acetilsalicílico, pois pode haver diminuição da absorção destes medicamentos.

Cronofarmacologia:

Há poucas informações específicas disponíveis sobre a cronofarmacologia do hidróxido de alumínio. A cronofarmacologia estuda como o momento da administração do medicamento em relação aos ritmos biológicos do corpo afeta a ação do medicamento.

Para antiácidos como o hidróxido de alumínio, a ação primária é a neutralização química direta do ácido estomacal. Embora a secreção de ácido estomacal tenha um ritmo circadiano (tipicamente maior à noite), a administração de antiácidos geralmente é determinada pela ocorrência de sintomas (azia, indigestão), em vez de ser estritamente cronometrada de acordo com esses ritmos.

Algumas considerações cronofarmacológicas gerais para medicamentos gastrointestinais podem se aplicar indiretamente.

- **Sintomas:** Os sintomas de azia e refluxo ácido podem ser mais pronunciados em determinados momentos (por exemplo, após as refeições, à noite). Os pacientes podem ajustar o horário de uso do antiácido com base no momento em que sentem mais desconforto
- **Esvaziamento Gástrico:** A taxa de esvaziamento gástrico varia ao longo do dia, o que teoricamente poderia afetar a rapidez com que o hidróxido de alumínio interage com o ácido estomacal. No entanto, este é provavelmente um fator menos significativo no uso típico de antiácidos em comparação com o horário das refeições.

Mecanismo de ação:

Ação antiácida reagindo com o ácido clorídrico do estômago resultando em cloreto de alumínio e água. Reduz a carga de ácido total e neutraliza a acidez gástrica, tornando menos disponível o íon hidrogênio para retrodifusão através da mucosa gastrointestinal.

O hidróxido de alumínio é um antiácido que atua neutralizando o ácido clorídrico (HCl) no estômago. É uma base fraca que reage com o ácido estomacal para formar cloreto de alumínio e água, aumentando o pH gástrico.

- **Aumento do pH:** A elevação do pH gástrico reduz a acidez do conteúdo estomacal, proporcionando alívio de sintomas como azia e indigestão ácida. Aumentar o pH acima de 4 também pode inibir a atividade proteolítica da pepsina.
- **Ligação ao Fosfato:** O hidróxido de alumínio também pode se ligar ao fosfato no intestino, formando fosfato de alumínio insolúvel, que é então excretado nas fezes. Essa ação é usada para reduzir os níveis séricos de fosfato em pacientes com hiperfosfatemia (níveis elevados de fosfato).
- **Efeitos Citoprotetores:** Há algumas evidências sugerindo que o hidróxido de alumínio pode aumentar os íons bicarbonato e as prostaglandinas, que podem ter efeitos citoprotetores na mucosa gástrica.

- **Ação Local:** O principal efeito farmacodinâmico é local no trato gastrointestinal.

Fatores que Afetam a Eficácia: A eficácia do hidróxido de alumínio depende de fatores como a dose, a quantidade de ácido estomacal presente e a velocidade de esvaziamento gástrico. Formulações líquidas e comprimidos mastigáveis (mastigados cuidadosamente) tendem a ser mais eficazes do que comprimidos ingeridos devido à maior área de superfície para reação com o ácido estomacal. Tomar antiácidos com o estômago vazio permite a passagem rápida para o duodeno, mas sua eficácia pode ser diminuída quando ingeridos com alimentos, que atuam como um tampão.

Farmacocinética e Farmacodinâmica:

Farmacocinética:

- **Absorção:** O hidróxido de alumínio é considerado um antiácido não sistêmico, o que significa que é minimamente absorvido pelo trato gastrointestinal. Uma pequena quantidade de cloreto de alumínio pode ser formada no estômago e absorvida.
- **Distribuição:** Devido à absorção mínima, não há distribuição significativa pelo corpo.
- **Metabolismo:** O hidróxido de alumínio em si não é metabolizado. No entanto, ele reage quimicamente no estômago.
- **Excreção:** A maior parte do alumínio é excretada nas fezes como sais de alumínio insolúveis (principalmente fosfato de alumínio). Uma quantidade muito pequena de alumínio absorvido é eliminada pelos rins em indivíduos com função renal normal. Pequenas quantidades podem aparecer no leite materno.

Início e Duração: O início da ação é variável, mas geralmente ocorre de 20 a 180 minutos após a administração oral. A duração da ação também varia, variando de 20 minutos a 2 horas, dependendo de fatores como o esvaziamento gástrico e a presença de alimentos.

A farmacodinâmica do Hidróxido de Alumínio 61,5 mg/mL, um antiácido, gira em torno de sua ação local no trato gastrointestinal (GI).

- **Efeito Farmacodinâmico Primário:** Neutralização do Ácido Gástrico
- **Mecanismo:** O hidróxido de alumínio é uma base fraca que reage quimicamente com o ácido clorídrico (HCl) no estômago. Essa reação neutraliza o ácido gástrico, aumentando o pH do conteúdo estomacal.
- **Aumento do pH Gástrico:** Ao reduzir a concentração de íons hidrogênio (H⁺), o hidróxido de alumínio diminui a acidez do estômago. Isso proporciona alívio dos sintomas associados à hiperacidez, como azia, indigestão ácida e acidez estomacal.
- **Inibição da Pepsina:** Aumentar o pH gástrico para acima de 4 inibe a atividade proteolítica da pepsina, uma enzima que pode contribuir para a irritação e danos ao revestimento esofágico e gástrico em distúrbios relacionados à acidez.

7.2 Inibidores da Bomba de Prótons

☼ Omeprazol 20mg

Interações:

- Podem aumentar a ação de diazepam, fenitoína, anticoagulantes orais.
- A supressão da acidez gástrica, obtida durante o tratamento com omeprazol e outros inibidores da bomba de prótons, pode reduzir ou elevar a absorção de fármacos cuja absorção depende do pH gástrico.
- Medicamentos que reduzem a acidez intragástrica, a absorção de fármacos como cetoconazol, itraconazol e erlotinibe pode diminuir, enquanto que pode aumentar para fármacos como a digoxina, durante o tratamento com omeprazol. No tratamento concomitante com omeprazol (20 mg/dia) e digoxina houve aumento de 10% na biodisponibilidade da digoxina em pacientes saudáveis (aumentando até 30% em 2 de 10 pacientes).

Metabolismo:

- O omeprazol inibe sua principal enzima de metabolização, CYP2C19.

Cronofarmacologia:

- **Ritmos de Secreção de Ácido Gástrico:** A secreção de ácido gástrico tende a ser maior à noite. Teoricamente, administrar omeprazol pela manhã, antes do período primário de secreção ácida relacionado às refeições, permitiria que o medicamento fosse ativo quando a produção de ácido fosse estimulada.
- **Farmacodinâmica dos IBPs:** Inibidores da bomba de prótons (IBPs), como o

omeprazol, inibem irreversivelmente a bomba H^+/K^+ ATPase. Seu efeito está mais relacionado ao acúmulo do fármaco nas células parietais e à síntese de novas bombas do que à competição direta, que pode ser mais influenciada pelo momento imediato.

- **Estudos Clínicos:** Alguns estudos exploraram o impacto do momento da administração de IBPs na liberação noturna de ácido. Embora os resultados possam variar, alguns sugerem que a administração matinal antes do café da manhã é geralmente eficaz para a maioria dos pacientes.

Sintomas do Paciente: Em última análise, o momento da administração de omeprazol é frequentemente guiado pelo padrão de sintomas do paciente. Para indivíduos com sintomas noturnos proeminentes, a administração noturna pode ser considerada, embora a administração matinal continue comum devido ao seu alinhamento com a produção de ácido estimulada pelas refeições.

- **Polimorfismo do CYP2C19:** Variações genéticas na enzima CYP2C19, que metaboliza o omeprazol, podem afetar os níveis do medicamento e, portanto, potencialmente influenciar o momento ideal para cada paciente. No entanto, este é um efeito farmacocinético e não cronofarmacológico direto.

Em resumo, embora o ritmo circadiano da secreção de ácido gástrico exista, a ação irreversível e duradoura do omeprazol significa que a dosagem cronofarmacológica rigorosa baseada nesses ritmos não é tão crítica quanto com alguns outros medicamentos. A administração matinal antes das refeições é geralmente recomendada para otimizar seu efeito na produção de ácido estimulada pelas refeições. No entanto, os padrões individuais de sintomas podem influenciar o momento específico.

Mecanismo de ação:

- **Ativação do pró-fármaco:** O omeprazol é administrado por via oral como um pró-fármaco inativo.

Absorção: É absorvido no intestino delgado. Devido à sua instabilidade em ambientes ácidos, é formulado como uma cápsula ou comprimido com revestimento entérico para protegê-lo da degradação no estômago.

- **Transporte para as células parietais:** Uma vez absorvido, o omeprazol viaja pela corrente sanguínea até as células parietais nas glândulas gástricas do revestimento do estômago.

- **Acúmulo em ambiente ácido:** As células parietais contêm uma rede de canais intracelulares chamados canalículos, onde o pH é altamente ácido (em torno de pH 1). O omeprazol, sendo uma base fraca, torna-se protonado nesse ambiente ácido.

- **Conversão para a Forma Ativa:** A protonação aprisiona o omeprazol dentro dos canalículos e o converte em sua forma ativa, uma sulfenamida.

Inibição Irreversível da H^+/K^+ ATPase: A sulfenamida ativa forma uma ligação dissulfeto covalente com a enzima H^+/K^+ ATPase, também conhecida como bomba de prótons, localizada na superfície luminal (secretora) das células parietais.

- **Supressão da Secreção de Ácido Gástrico:** A bomba H^+/K^+ ATPase é a etapa final na secreção de ácido clorídrico (HCl) para o lúmen do estômago. Ao inibir irreversivelmente essa bomba, o omeprazol bloqueia efetivamente a produção de ácido gástrico, independentemente do estímulo (p. ex., alimentos, histamina, gastrina).

- **Efeito de Longa Duração:** A inibição é irreversível, o que significa que a célula parietal precisa sintetizar novas bombas H^+/K^+ ATPase para retomar a secreção ácida. Isso resulta em uma duração de ação prolongada, tipicamente de até 24 horas, embora a meia-vida plasmática do omeprazol em si seja relativamente curta (0,5-1 hora).

- **Redução da Secreção Ácida Basal e Estimulada:** O omeprazol inibe tanto a secreção ácida basal (secreção ácida que ocorre mesmo em jejum) quanto a estimulada.

- **Aumento do pH gástrico:** Ao reduzir a produção de ácido, o omeprazol aumenta o

pH do estômago. Isso proporciona alívio dos sintomas de distúrbios relacionados à acidez e promove a cicatrização de úlceras e esofagite erosiva.

Essencialmente, o omeprazol atua bloqueando específica e irreversivelmente a enzima responsável pelo bombeamento de íons de hidrogênio (prótons) para o estômago, reduzindo significativamente a produção de ácido gástrico.

Farmacocinética e farmacodinâmica:

Interação entre o clopidogrel (300 mg dose de ataque/75 mg dose de manutenção diária) e omeprazol (80 mg diariamente, ou seja, quatro vezes a dose recomendada), resultando em diminuição da exposição ao metabólito ativo de clopidogrel por uma média de 46%, ocasionando diminuição da inibição máxima (ADP induzida) de agregação plaquetária por uma média de 16%.

É metabolizado parcialmente pela enzima CYP3A4, mas não inibe esta enzima.

Portanto, o omeprazol não afeta o metabolismo de outros medicamentos

metabolizados pela CYP3A4, tais como a ciclosporina, lidocaína,

quinidina, estradiol, eritromicina e budesonida.

Os resultados de uma série de estudos de interação com omeprazol *versus* outros fármacos demonstraram que 20-40 mg de omeprazol administrados diariamente não tem influência sobre quaisquer outras enzimas CYP relevantes para o metabolismo de medicamentos, como demonstrado pela falta de interação metabólica com os substratos da CYP1A2 (como, cafeína e teofilina), CYP2C9 (como Svarfarina, piroxicam, diclofenaco e naproxeno), CYP2D6 (como metoprolol e propranolol) e CYP2E1 (como álcool).

8. ANALGÉSICOS E ANTITÉRMICOS

8.1 Anilidas

✿ Paracetamol 200mg e 200 mg/mL

Interações:

- Pode ter sua ação diminuída por carvão ativado.
- Pode sofrer ou provocar aumento das reações adversas com álcool.
- Se o paciente faz uso de anticoagulantes como varfarina e outras cumarinas, o uso regular diário de paracetamol por períodos prolongados pode intensificar o efeito anticoagulante, com maior risco de hemorragia; entretanto, o uso ocasional de paracetamol não produz este efeito.
- O paracetamol é metabolizado principalmente no fígado e envolve três principais vias: conjugação com glucoronídeo, conjugação com sulfato e oxidação através da via enzimática do sistema citocromo P450.

Cronofarmacologia:

O paciente pode tomar 1 a 2 comprimidos efervescentes de Paracetamol, dissolvidos em pelo menos meio copo com água (100 ml), a cada 4 ou 6 horas, conforme necessário.

Não ultrapassar a dose máxima diária recomendada, que é de 8 comprimidos efervescentes deste medicamento a cada 24 horas, e respeitar o intervalo mínimo entre doses, que é de 4 horas.

Enquanto o paciente estiver tomando este medicamento, ele não deve fazer uso de outros medicamentos à base de paracetamol.

Mecanismo de ação:

O mecanismo de ação não é totalmente esclarecido; Não promove atividade anti-inflamatória significativa; É geralmente classificado como AINE em razão de sua capacidade de inibir a enzima ciclooxigenase (COX); Inibe preferencialmente a COX no sistema nervoso central; Atua no sítio peroxidase (POX) da enzima, diferentemente dos AINES tradicionais. Essa reação é inibida em ambientes com altas concentrações de peróxido, o que explica a atividade reduzida do paracetamol em sítios periféricos de inflamação, onde os níveis de peróxido estão elevados. O efeito analgésico do paracetamol envolve múltiplos mecanismos: Aumento dos níveis de canabinoides endógenos (Anandamida) no sistema nervoso central; Ativação da via descendente endógena da dor mediada por serotonina (5-HT); Recrutamento do sistema opioide endógeno de controle da dor.

Farmacocinética e Farmacodinâmica:

Rapidamente absorvido após administração oral; Pico de concentração plasmática em cerca de 90 min; Baixa taxa de ligação a proteínas plasmáticas (10 a 25%); Alta biodisponibilidade (cerca de 80%); Tempo de meia vida em adultos 1,5 a 2,5 horas; Ampla distribuição tecidual, sendo capaz de atravessar as barreiras placentária e hematoencefálica, bem como sofrer excreção pelo leite materno.

8.2 Pirazolonas

☼ Dipirona 500mg & 500 mg/mL solução oral

Interações:

- Pode diminuir a ação de: ciclosporina.
- Pode sofrer ou provocar aumento das reações adversas com: clorpromazina.
- Pode aumentar a ação de álcool, diminuir a ação de ciclosporina.

Cronofarmacologia:

Sua administração durante o dia, quando o corpo está em maior estado de alerta e a função metabólica é mais eficiente, pode resultar em uma absorção e eliminação mais rápida. Isso é vantajoso para tratamentos agudos de dor e febre. Por outro lado, a administração à noite pode prolongar o efeito terapêutico devido à eliminação mais lenta dos metabólitos, mas pode aumentar o risco de efeitos sedativos.

Mecanismo de Ação:

O mecanismo de ação exato da dipirona não é totalmente compreendido, mas acredita-se que seja complexo e envolva efeitos centrais e periféricos. Ao contrário dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) típicos, a dipirona tem efeitos anti-inflamatórios fracos em doses terapêuticas, mas exibe potentes propriedades analgésicas, antipiréticas (antitérmicas) e espasmolíticas (relaxantes musculares).

Os principais mecanismos propostos incluem:

- Inibição das Enzimas Ciclooxigenase (COX):

Acredita-se que a dipirona e seus metabólitos ativos (principalmente 4-metilaminoantipirina - MAA e 4-aminoantipirina - AA) inibam as enzimas COX, particularmente a COX-3, no sistema nervoso central (cérebro e medula espinhal). As enzimas COX estão envolvidas na síntese de prostaglandinas, que desempenham um papel na dor, inflamação e febre.

No entanto, a inibição da COX-1 e COX-2 pela dipirona é mais fraca em comparação com os AINEs tradicionais, o que pode explicar seus efeitos anti-inflamatórios e antiplaquetários mais fracos.

- Ativação do Sistema Endocanabinoide: Estudos sugerem que os efeitos analgésicos da dipirona podem envolver a ativação do receptor canabinoide tipo 1 (CB1) no sistema nervoso central. Essa ativação pode potencializar as vias descendentes inibitórias da dor.
- Interação com o Sistema Opioidérgico: Algumas evidências indicam que a dipirona pode interagir com o sistema opioide, possivelmente ativando indiretamente os

receptores kapa-opioides, contribuindo para seus efeitos analgésicos.

- **Efeito Espasmolítico:** Acredita-se que a ação espasmolítica da dipirona esteja relacionada à inibição da liberação intracelular de cálcio nas células musculares lisas, possivelmente pela redução da síntese de fosfato de inositol.

- **Ação no Sistema Nervoso Central:** A dipirona e seus metabólitos atravessam facilmente a barreira hematoencefálica, sugerindo um componente central significativo para seus efeitos analgésicos e antipiréticos.

Farmacocinética e Farmacodinâmica:

Farmacocinética:

- **Absorção:** A dipirona é um pró-fármaco que é rapidamente hidrolisado no estômago em seu principal metabólito ativo, a 4-metilaminoantipirina (MAA). A MAA é bem absorvida por via oral, com biodisponibilidade de cerca de 85% após a administração do comprimido.

As concentrações plasmáticas máximas (T_{máx}) de MAA são tipicamente atingidas em 1,2 a 2,0 horas.

A biodisponibilidade após administração intramuscular é de cerca de 87% e a administração retal é de cerca de 54%.

- **Distribuição:** A ligação proteica da dipirona e de seus principais metabólitos (MAA, 4-formilaminoantipirina - FAA e 4-aminoantipirina - AA) é baixa, geralmente inferior a 60%.

O MAA tem um volume de distribuição de aproximadamente 1,15 L/kg de massa corporal magra.

Todos os quatro principais metabólitos podem ser encontrados no leite materno.

- **Metabolismo:** O MAA é posteriormente metabolizado no fígado pelas enzimas do citocromo P450 (principalmente CYP3A4, com contribuições de CYP2B6, CYP2C8 e CYP2C9) em outros metabólitos, incluindo:

4-formilaminoantipirina (FAA)

4-aminoantipirina (AA), que é então acetilada pela N-acetiltransferase (NAT2) em 4-acetilaminoantipirina (AAA).

- **Eliminação:** Os metabólitos são eliminados principalmente pelos rins, sendo a excreção urinária responsável por cerca de 60% da dose administrada.

A meia-vida de eliminação (t_{1/2}) do MAA é de cerca de 2,6 a 3,5 horas.

O t_{1/2} do AA é de aproximadamente 3,8 horas em acetiladores rápidos.

A depuração do MAA pode ser reduzida em idosos e em pacientes com cirrose hepática. A insuficiência renal afeta principalmente a eliminação de FAA e AAA.

- **Farmacocinética Não Linear:** Estudos com doses únicas e múltiplas demonstraram farmacocinética não linear, sugerindo uma potencial saturação das vias metabólicas com doses mais altas.

Farmacodinâmica:

Acredita-se que os efeitos analgésicos e antipiréticos da dipirona sejam mediados principalmente por seus metabólitos ativos, MAA e AA. As concentrações plasmáticas desses metabólitos se correlacionam com os efeitos observados.

A dipirona apresenta um início de ação relativamente rápido devido à rápida formação e absorção do MAA.

Tem uma duração de ação mais curta em comparação com alguns outros analgésicos, necessitando de doses repetidas.

A dipirona tem um efeito teto para analgesia, o que significa que aumentar a dose além de um determinado ponto não proporciona alívio significativo da dor.

Demonstra eficácia antipirética, atuando centralmente para reduzir a configuração do termostato corporal no hipotálamo.

O efeito espasmolítico contribui para seu uso em condições que envolvem espasmos da musculatura lisa, como cólicas.

A dipirona geralmente apresenta um perfil de tolerabilidade gastrointestinal mais favorável em comparação com os AINEs tradicionais, provavelmente devido à sua inibição periférica mais fraca da COX. Não inibe significativamente a agregação

plaquetária.

Em resumo, a dipirona é um pró-fármaco rapidamente convertido em metabólitos ativos que exercem efeitos analgésicos, antipiréticos e espasmolíticos por meio de um mecanismo complexo que envolve a inibição central da COX, a modulação dos sistemas endocanabinoide e opioide e efeitos diretos na musculatura lisa.

9. ANTIBIÓTICOS

9.1 Cefalosporinas

✿ Cefalexina 250 mg/5mL & 500 mg

Interações:

- Pode aumentar o risco de hemorragias com inibidores da agregação plaquetária.
- Os diuréticos de alça (ex.: furosemida) podem aumentar o risco de toxicidade para os rins com as cefalosporinas.
- Pode alterar o resultado de exames que detectam glicose na urina através da solução de Benedict ou Fehling
- Pacientes que receberam cefalexina ou recém-nascidos cujas mães receberam tratamento com esta droga podem apresentar resultado positivo no teste de antiglobulina.

Cronofarmacologia:

A cefalexina não deve ser usada por pacientes com histórico de reação alérgica a penicilinas, derivados da penicilina, penicilamina ou a outras cefalosporinas. Em doses adequadas promove a morte das bactérias. O tempo para cura da infecção pode variar de dias a meses, dependendo do local e do tipo de bactéria causadora da infecção e das condições do paciente. Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Mecanismo de Ação:

Cefalexina é um antibiótico cefalosporínico de primeira geração e um beta-lactâmico. Seu mecanismo de ação envolve a inibição da síntese da parede celular bacteriana. Especificamente:

- **Ligação às Proteínas de Ligação à Penicilina (PBPs):** A cefalexina se liga irreversivelmente a enzimas bacterianas específicas localizadas na parede celular, conhecidas como proteínas de ligação à penicilina (PBPs). As PBPs são essenciais para a etapa final da síntese do peptidoglicano, um componente crucial da parede celular bacteriana responsável por sua integridade estrutural e rigidez.
- **Inibição da Transpeptidação:** Ao se ligar às PBPs, a cefalexina interfere com a atividade dessas enzimas, inibindo a reação de transpeptidação. Essa reação é responsável pela formação das ligações cruzadas entre as cadeias de peptidoglicano, essenciais para a força e estabilidade da parede celular.
- **Ativação de Enzimas Autolíticas:** A inibição da síntese da parede celular leva à ativação de enzimas autolíticas bacterianas (autolisinas). Essas enzimas degradam a parede celular existente, resultando em lise e morte da célula bacteriana.

A cefalexina é bactericida, ou seja, ela mata as bactérias diretamente. É mais ativa contra bactérias Gram-positivas e tem atividade moderada contra algumas bactérias Gram-negativas. No entanto, algumas bactérias produzem enzimas chamadas beta-lactamases que podem hidrolisar o anel beta-lactâmico da cefalexina, tornando o antibiótico inativo e conferindo resistência.

Farmacocinética e Farmacodinâmica:

Farmacocinética:

- **Absorção:** A cefalexina é rapidamente e quase completamente absorvida no trato gastrointestinal após administração oral. A absorção pode ser ligeiramente reduzida quando administrada com alimentos, mas geralmente não é clinicamente

significativa, e pode ser tomada independentemente das refeições. As concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) são atingidas em cerca de 1 hora.

- **Distribuição:** A cefalexina é amplamente distribuída na maioria dos fluidos corporais, incluindo tecidos moles, ossos e urina. A ligação às proteínas plasmáticas é relativamente baixa, em torno de 10% a 15%. A cefalexina atravessa a placenta e é excretada no leite materno em baixas concentrações.

- **Metabolismo:** A cefalexina não é significativamente metabolizada no organismo. A maior parte da droga é eliminada na forma inalterada.

- **Eliminação:** A principal via de eliminação é a excreção renal por filtração glomerular e secreção tubular ativa. A meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) é de aproximadamente 0,5 a 1,5 horas em indivíduos com função renal normal. Em pacientes com função renal comprometida, a meia-vida é prolongada, sendo necessário ajuste de dose. Mais de 90% da dose administrada é excretada inalterada na urina dentro de 8 a 12 horas.

Farmacodinâmica:

A atividade bactericida da cefalexina depende da sua capacidade de atingir e manter concentrações acima da Concentração Inibitória Mínima (CIM) para o patógeno específico no local da infecção por um período de tempo suficiente. O parâmetro farmacodinâmico mais importante para as cefalosporinas é o tempo em que a concentração do fármaco livre excede a CIM ($fT > CIM$). Para máxima eficácia, a concentração de cefalexina deve permanecer acima da CIM para o microrganismo por pelo menos 40-60% do intervalo de dose.

A cefalexina demonstra uma relação tempo-dependente de atividade bactericida, o que significa que a duração da exposição da bactéria a concentrações acima da CIM é mais importante do que a concentração máxima atingida.

A eficácia clínica da cefalexina está relacionada à sensibilidade do microrganismo à droga e à capacidade de atingir concentrações adequadas no local da infecção. É utilizada no tratamento de diversas infecções causadas por bactérias suscetíveis, incluindo infecções do trato respiratório, pele e tecidos moles, trato urinário e otite média.

Em pacientes com insuficiência renal, a depuração da cefalexina está reduzida, levando a um aumento da meia-vida e das concentrações plasmáticas. Portanto, é crucial ajustar a dose ou o intervalo de administração nesses pacientes para evitar o acúmulo do fármaco e o aumento do risco de efeitos adversos.

9.2 Derivados do Nitrofurano

⌘ Nitrofurantoína 100mg

Interações:

- Antagoniza o efeito antibacteriano das quinolonas. Anticolinérgicos e alimento aumentam sua biodisponibilidade.

- Pode ter sua ação aumentada por anticolinérgico e alimento, pode diminuir a ação do ácido nalidíxico.

Os efeitos, como distúrbios gastrointestinais, são relativamente comuns, e podem ocorrer reações de hipersensibilidade que afetam a pele e a medula óssea (por exemplo, leucopenia). Foi relatada a ocorrência de hepatotoxicidade, neuropatia periférica, pneumonite aguda, dispneia ou tosse persistente e icterícia colestática.

Cronofarmacologia:

Adultos – 50 a 100 mg, 4 vezes por dia, durante 7 a 10 dias. Crianças – 5 a 7 mg por kg de peso/dia, divididos em 4 vezes por dia, durante 7 a 10 dias. O uso por períodos prolongados deve ser avaliado pelo médico com provável redução das doses.

Mecanismo de ação:

O mecanismo compreende sua redução, por flavoproteínas bacterianas, a

intermediários altamente reativos e de vida curta que podem causar dano ao DNA e a morte da célula bacteriana.

Farmacocinética e Farmacodinâmica:

Farmacocinética

É administrada por via oral e sofre absorção rápida e completa pelo trato gastrointestinal. A duração das concentrações urinárias terapêuticas aumenta de duas horas quando administrada com alimentos. Cerca de 60% de uma dose liga-se reversivelmente às proteínas plasmáticas, atravessa a barreira hematoencefálica, atravessa a barreira placentária e é eliminada principalmente pela urina.

Efeitos Farmacodinâmicos:

- **Atividade Bactericida na Urina:** A nitrofurantoína é bactericida (mata bactérias) nas altas concentrações alcançadas na urina. No entanto, pode ser bacteriostática (inibe o crescimento bacteriano) em concentrações mais baixas. Para maximizar o efeito bactericida, geralmente recomenda-se a ingestão adequada de líquidos para garantir altas concentrações urinárias sem diluição excessiva. **Eliminação Temporal:** A nitrofurantoína apresenta eliminação temporal, o que significa que sua eficácia está mais relacionada à duração em que a concentração do fármaco na urina permanece acima da Concentração Inibitória Mínima (CIM) para o organismo infeccioso, do que à concentração máxima atingida. Portanto, a administração consistente ao longo do dia é importante.

- **Espectro de Atividade:** A nitrofurantoína é eficaz contra muitos patógenos comuns do trato urinário, incluindo: *Escherichia coli* (*E. coli*), *Enterococcus sp.*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.* Geralmente não é eficaz contra *Pseudomonas sp.*, *Proteus sp.* e *Serratia sp.*

- **Concentração no Trato Urinário:** Uma característica farmacodinâmica fundamental da nitrofurantoína é sua capacidade de atingir altas concentrações na urina, mantendo baixas concentrações sistêmicas. Isso minimiza o impacto na flora intestinal e reduz o risco de efeitos colaterais sistêmicos em comparação com alguns outros antibióticos.

- **Atividade Aprimorada em Urina Ácida:** A atividade antibacteriana da nitrofurantoína é aprimorada em urina ácida (pH < 5,5). Isso ocorre porque a redução da nitrofurantoína a seus intermediários ativos é mais favorável em condições ácidas. Em resumo, a farmacodinâmica da nitrofurantoína 100 mg envolve sua redução dentro das células bacterianas a intermediários reativos que danificam múltiplos processos bacterianos vitais, levando a um efeito bactericida nas altas concentrações alcançadas na urina. Sua eliminação dependente do tempo e sua atividade aprimorada em urina ácida são considerações importantes para seu uso clínico no tratamento de infecções do trato urinário.

9.3 Fluoroquinolonas

⌘ Cloridrato de Ciprofloxacino 500 mg

Interações:

- Pode ter sua excreção diminuída por probenecida.
- Pode ter sua absorção diminuída por didanosina.
- Pode aumentar a ação de cafeína, varfarina.

O cloridrato de ciprofloxacino 500 mg pode interagir com diversos outros medicamentos, alimentos e suplementos, alterando a eficácia do ciprofloxacino ou do outro medicamento, ou aumentando o risco de efeitos colaterais. É crucial informar o médico sobre todos os medicamentos que você está tomando antes de iniciar o tratamento com ciprofloxacino.

Medicamentos que podem ter sua concentração aumentada pelo ciprofloxacino:

- **Teofilina:** Aumento dos níveis séricos de teofilina, podendo levar a efeitos colaterais como náuseas, vômitos, agitação, insônia, taquicardia e, em casos graves,

convulsões. A dose de teofilina pode precisar ser ajustada.

- Tizanidina: Aumento significativo dos níveis de tizanidina, podendo causar hipotensão acentuada, sonolência e diminuição da capacidade psicomotora. O uso concomitante é geralmente contraindicado.
- Varfarina e outros anticoagulantes orais (cumarínicos): Aumento do efeito anticoagulante, elevando o risco de sangramento. A monitorização do INR (Índice Internacional Normalizado) deve ser mais frequente e a dose do anticoagulante pode precisar ser ajustada.
- Fenitoína: Possível aumento ou diminuição dos níveis de fenitoína, com risco de toxicidade ou perda de controle das convulsões. A monitorização dos níveis de fenitoína é recomendada.
- Ciclosporina: Aumento dos níveis de ciclosporina, com risco de nefrotoxicidade. A monitorização dos níveis de ciclosporina é recomendada.
- Metotrexato: Possível aumento dos níveis de metotrexato, com risco de toxicidade. A monitorização cuidadosa é recomendada.
- Duloxetine: Aumento da exposição à duloxetine, podendo aumentar o risco de efeitos colaterais.
- Clozapina: Aumento dos níveis de clozapina, elevando o risco de efeitos colaterais, incluindo reações adversas graves.
- Ropinirol: Aumento dos níveis de ropinirol, podendo aumentar o risco de efeitos colaterais.
- Sildenafil: Aumento dos níveis de sildenafil, podendo aumentar o risco de efeitos colaterais.

Cronofarmacologia:

É considerada uma fluoroquinolona de segunda geração, sendo sintetizado a partir do ácido nalidíxico. Disponível para administração oral. Tipicamente, as doses orais são de 250 a 500 mg 2 vezes/dia. O ciprofloxacino é bem absorvido pela via oral, possuindo uma biodisponibilidade de 70-80%, sendo que os níveis séricos alcançam o pico em cerca de 1 a 3 horas (esse intervalo pode ser aumentado por alguns alimentos).

Mecanismo de Ação:

O ciprofloxacino é um antibiótico fluoroquinolônico de amplo espectro. Sua ação bactericida resulta da inibição de duas enzimas bacterianas essenciais:

- DNA Girase (Topoisomerase II): Esta enzima é crucial para o superenrolamento do DNA bacteriano, um processo necessário para a replicação, transcrição, reparo e recombinação do DNA. O ciprofloxacino se liga à subunidade A da DNA girase, impedindo que ela resele as quebras de dupla fita do DNA.
- Topoisomerase IV: Esta enzima desempenha um papel importante na separação das moléculas de DNA filhas durante a divisão celular bacteriana. A inibição da topoisomerase IV pelo ciprofloxacino também contribui para a sua atividade antibacteriana.

Ao inibir essas enzimas, o ciprofloxacino interfere com processos vitais para a sobrevivência e multiplicação das bactérias, levando à morte celular. O ciprofloxacino é geralmente mais ativo contra bactérias Gram-negativas, mas também possui atividade contra algumas bactérias Gram-positivas.

Farmacocinética e Farmacodinâmica:

Farmacocinética:

- Absorção: O ciprofloxacino é rapidamente e bem absorvido após a administração oral, principalmente no intestino delgado. A biodisponibilidade oral varia entre 60% e 85%. As concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) são geralmente atingidas em 1 a 2 horas após a administração oral. A absorção pode ser reduzida pela administração concomitante com produtos lácteos ou sucos fortificados com cálcio. A administração com o estômago vazio geralmente leva a uma absorção mais rápida.
- Distribuição: O ciprofloxacino possui um amplo volume de distribuição (2 a 3 L/kg) e penetra bem nos tecidos e fluidos corporais, frequentemente atingindo

concentrações teciduais superiores às concentrações séricas. Boas concentrações são alcançadas na saliva, secreções brônquicas, linfa, bile, próstata e urina. A penetração no líquido cefalorraquidiano (LCR) é menor do que nas concentrações plasmáticas, mas pode aumentar em caso de inflamação das meninges. A ligação às proteínas plasmáticas é baixa, geralmente entre 20% e 40%.

- **Metabolismo:** O ciprofloxacino é metabolizado no fígado, mas em uma extensão limitada. Quatro metabólitos foram identificados na urina humana, representando cerca de 15% da dose oral. Esses metabólitos geralmente têm menor atividade antimicrobiana que o ciprofloxacino inalterado. O ciprofloxacino é um inibidor da enzima CYP1A2 do citocromo P450.

- **Eliminação:** A principal via de eliminação é a renal, tanto por filtração glomerular quanto por secreção tubular ativa. Uma porção menor é eliminada por vias não renais, incluindo secreção transintestinal ativa e metabolismo. Cerca de 40% a 50% da dose oral é excretada inalterada na urina dentro de 24 horas. A meia-vida de eliminação sérica em indivíduos com função renal normal é de aproximadamente 3 a 5 horas. A depuração do ciprofloxacino é reduzida em pacientes com insuficiência renal, exigindo ajuste de dose. Uma pequena quantidade é excretada na bile.

Farmacodinâmica:

O ciprofloxacino exibe uma atividade bactericida dependente da concentração. Os parâmetros farmacodinâmicos que melhor predizem a eficácia são as razões entre a concentração máxima (C_{max}) e a Concentração Inibitória Mínima (CIM) (C_{max}/CIM) e a área sob a curva de concentração-tempo (AUC) e a CIM (AUC/CIM). Maiores valores dessas razões geralmente estão associados a uma maior probabilidade de sucesso clínico e bacteriológico.

Para muitas bactérias Gram-negativas, um C_{max}/CIM de 8-10 e um AUC/CIM de 100-125 são frequentemente considerados como metas para otimizar a eficácia.

A eficácia clínica do ciprofloxacino depende da sensibilidade do microrganismo à droga e da capacidade de atingir concentrações adequadas no local da infecção. É utilizado no tratamento de uma ampla variedade de infecções, incluindo infecções do trato urinário, trato respiratório inferior, pele e tecidos moles, ossos e articulações, intra-abdominais e outras, causadas por bactérias suscetíveis.

A atividade do ciprofloxacino pode ser afetada pelo pH do meio, com alguma diminuição da atividade em pH ácido, particularmente para algumas bactérias.

O desenvolvimento de resistência ao ciprofloxacino pode ocorrer por meio de mutações nos genes que codificam as enzimas alvo (DNA girase e topoisomerase IV) ou por mecanismos de efluxo e resistência mediada por plasmídeos.

Em resumo, o ciprofloxacino é um antibiótico fluoroquinolônico que inibe a replicação do DNA bacteriano, levando à morte celular. Sua farmacocinética envolve boa absorção oral, ampla distribuição tecidual e eliminação renal. Sua farmacodinâmica é caracterizada por uma atividade bactericida dependente da concentração, com a eficácia relacionada à magnitude da exposição do fármaco em relação à sensibilidade do patógeno.

9.4 Penicilinas de Amplo Espectro

✿ Amoxicilina 500 mg & 50 mg/mL

Interações:

A amoxicilina pode interagir com os seguintes medicamentos:

- **Probenecida:** Reduz a secreção tubular renal da amoxicilina, resultando em níveis sanguíneos aumentados e prolongados da amoxicilina. O uso concomitante geralmente não é recomendado.

- **Anticoagulantes orais (cumarínicos, como a varfarina):** Pode prolongar o tempo de protrombina e aumentar o risco de sangramento. A monitorização do INR (Índice Internacional Normalizado) pode ser necessária, e a dose do anticoagulante pode precisar ser ajustada.

- **Contraceptivos orais:** Como outros antibióticos de amplo espectro, a amoxicilina pode reduzir a eficácia dos contraceptivos orais. As pacientes devem ser avisadas sobre a necessidade de usar métodos contraceptivos adicionais não hormonais durante o tratamento com amoxicilina.
- **Metotrexato:** A amoxicilina pode diminuir a excreção do metotrexato, potencialmente aumentando sua toxicidade. A monitorização dos níveis de metotrexato pode ser necessária.
- **Alopurinol:** A administração concomitante de alopurinol durante o tratamento com amoxicilina pode aumentar a probabilidade de reações alérgicas na pele.
- **Tetraciclina e outros antibióticos bacteriostáticos:** Podem interferir na ação bactericida da amoxicilina. O uso concomitante geralmente deve ser evitado.
- **Interações com alimentos:** A absorção da amoxicilina não é significativamente afetada pela alimentação e pode ser administrada com ou sem alimentos. Para minimizar uma potencial intolerância gastrointestinal, algumas bulas sugerem administrar no início da refeição.

Cronofarmacologia:

Não há informações específicas e clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia da amoxicilina que alterem significativamente as recomendações de dosagem. A amoxicilina é geralmente administrada em intervalos regulares (a cada 8 ou 12 horas) para manter concentrações terapêuticas eficazes, sem levar em consideração ritmos circadianos específicos. A posologia é mais influenciada pela gravidade da infecção, sensibilidade do microrganismo e função renal do paciente.

Mecanismo de Ação:

A amoxicilina é um antibiótico beta-lactâmico do grupo das penicilinas. Seu mecanismo de ação envolve a inibição da síntese da parede celular bacteriana:

- **Ligação às Proteínas de Ligação à Penicilina (PBPs):** A amoxicilina se liga a enzimas bacterianas específicas localizadas na parede celular, conhecidas como proteínas de ligação à penicilina (PBPs). As PBPs são essenciais para a etapa final da síntese do peptidoglicano, um componente crucial da parede celular bacteriana responsável por sua integridade estrutural e rigidez.
- **Inibição da Transpeptidação:** Ao se ligar às PBPs, a amoxicilina interfere com a atividade dessas enzimas, inibindo a reação de transpeptidação. Essa reação é responsável pela formação das ligações cruzadas entre as cadeias de peptidoglicano, essenciais para a força e estabilidade da parede celular.
- **Ativação de Enzimas Autolíticas:** A inibição da síntese da parede celular leva à ativação de enzimas autolíticas bacterianas (autolisinas). Essas enzimas degradam a parede celular existente, resultando em lise e morte da célula bacteriana.

A amoxicilina é geralmente considerada um antibiótico bactericida, ou seja, ela mata as bactérias diretamente, especialmente durante a multiplicação ativa. É eficaz contra uma ampla gama de bactérias Gram-positivas e algumas Gram-negativas.

Farmacocinética e Farmacodinâmica:

Farmacocinética:

- **Absorção:** A amoxicilina é bem absorvida por via oral, com uma biodisponibilidade de aproximadamente 75-90%. As concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) são atingidas em cerca de 1 a 2 horas após a administração oral. A absorção não é significativamente afetada pela presença de alimentos.
- **Distribuição:** A amoxicilina distribui-se bem na maioria dos fluidos e tecidos corporais, incluindo secreções brônquicas e urina. A penetração no líquido cefalorraquidiano (LCR) é baixa, a menos que as meninges estejam inflamadas. A ligação às proteínas plasmáticas é de cerca de 17-20%. A amoxicilina atravessa a placenta e é excretada em pequenas quantidades no leite materno.
- **Metabolismo:** A amoxicilina é metabolizada em uma extensão limitada. O principal metabólito é o ácido peniciloico, que não possui atividade antibacteriana significativa.
- **Eliminação:** A principal via de eliminação é a excreção renal, principalmente na forma inalterada por secreção tubular ativa e filtração glomerular. A meia-vida de

eliminação ($t_{1/2}$) é de aproximadamente 1 hora em indivíduos com função renal normal. Em pacientes com insuficiência renal, a meia-vida é prolongada, sendo necessário ajuste de dose. Cerca de 50-70% da dose administrada é excretada na urina dentro de 6-8 horas. Uma pequena quantidade pode ser eliminada nas fezes.

Farmacodinâmica:

A atividade bactericida da amoxicilina depende do tempo em que a concentração do fármaco livre se mantém acima da Concentração Inibitória Mínima (CIM) para o microrganismo infectante ($T > CIM$). Para máxima eficácia, a concentração de amoxicilina deve permanecer acima da CIM por uma porção significativa do intervalo de dose.

A amoxicilina demonstra uma relação tempo-dependente de atividade bactericida, o que significa que a duração da exposição da bactéria a concentrações acima da CIM é um fator importante para a sua eficácia.

A eficácia clínica da amoxicilina depende da sensibilidade do microrganismo à droga e da capacidade de atingir concentrações adequadas no local da infecção. É utilizada no tratamento de diversas infecções, incluindo infecções do trato respiratório superior e inferior, infecções do trato urinário, infecções de pele e tecidos moles, e erradicação do *Helicobacter pylori* (em combinação com outros medicamentos).

Em pacientes com insuficiência renal, a depuração da amoxicilina está reduzida, levando a um aumento da meia-vida e das concentrações plasmáticas. Portanto, o ajuste da dose é essencial nesses pacientes para evitar o acúmulo do fármaco e o aumento do risco de efeitos adversos.

✿ Azitromicina 500 mg & 600 mg/mL

Interações:

- Pode ter sua ação diminuída por antiácido contendo alumínio ou magnésio (tomar 1 hora antes ou 2 horas depois do antiácido).
- Pode aumentar a ação de teofilina, warfarina.

A azitromicina pode interagir com os seguintes medicamentos:

- Antiácidos contendo alumínio ou magnésio: Podem diminuir a taxa, mas não a extensão da absorção da azitromicina. A azitromicina deve ser administrada 1 hora antes ou 2 horas após a administração desses antiácidos.

Varfarina: Pode aumentar o efeito anticoagulante. Monitorar o tempo de protrombina e o INR (Índice Internacional Normalizado) é recomendado quando a azitromicina é coadministrada com varfarina ou outros anticoagulantes cumarínicos.

- Ciclosporina: Alguns estudos indicam que a azitromicina pode aumentar os níveis de ciclosporina. Recomenda-se cautela e monitoramento dos níveis de ciclosporina se a coadministração for necessária.

- Digoxina: Alguns pacientes podem apresentar elevação dos níveis de digoxina. A monitorização dos níveis de digoxina é recomendada durante a coadministração.

- Ergotamina ou di-hidroergotamina: A coadministração pode levar a toxicidade aguda de ergot, caracterizada por vasoespasmos (estreitamento dos vasos sanguíneos) e isquemia (redução do fluxo sanguíneo). O uso concomitante não é recomendado.

- Cetoconazol: Não foram observadas interações farmacocinéticas significativas.

- Teofilina: Não houve evidência de interação farmacocinética clinicamente significativa quando a azitromicina foi coadministrada com teofilina.

- Fluconazol: Não foram observadas interações farmacocinéticas significativas.

- Atorvastatina: Houve relatos pós-comercialização de rabdomiólise (ruptura muscular) em pacientes recebendo azitromicina com estatinas. Monitorar sinais e sintomas de rabdomiólise.

- Rifabutina: A coadministração pode resultar em neutropenia (diminuição dos neutrófilos, um tipo de glóbulo branco).

- Sinvastatina: A coadministração pode aumentar o risco de rabdomiólise.

Recomenda-se cautela com o uso concomitante.

- Outros macrolídeos: O uso concomitante com outros macrolídeos deve ser evitado devido ao potencial de efeitos aditivos no intervalo QT do eletrocardiograma.

Cronofarmacologia:

O Azitromicina Di-Hidratada deve ser administrado em dose única diária. O período de doseamento em relação à infecção é dado abaixo. Os comprimidos de Azitromicina Di-Hidratada podem ser tomados com ou sem alimentos. Preparar a solução inicial de Azitromicina Di-Hidratada IV, adicionando 4,8 mL de água para injetáveis ao frasco de 500 mg e agitar até completa dissolução. Uma vez que os frascos-ampola de Azitromicina Di-Hidratada IV, são embalados à vácuo, recomenda-se o uso de uma seringa convencional de 5 mL (não-automática) para assegurar a aplicação da quantidade exata de 4,8 mL de água para injeção. Cada mL da solução reconstituída contém 100 mg de Azitromicina Di-Hidratada. A estabilidade química e física “em uso” do produto reconstituído foi demonstrada durante 24 horas quando armazenado abaixo de 30°C. Quando diluída de acordo com as instruções, a solução diluída é química e fisicamente estável durante 24 horas quando armazenada abaixo de 30°C, ou durante 7 dias se armazenada sob refrigeração a 5°C.

Here's the information you requested about Azithromycin 500 mg & 600 mg/mL: Atualmente, não há informações clinicamente significativas sobre a cronofarmacologia da azitromicina que alterem as recomendações de dosagem padrão. A azitromicina é geralmente administrada uma vez ao dia devido à sua longa meia-vida, sem considerar ritmos circadianos específicos para otimizar a eficácia.

Mecanismo de Ação:

A azitromicina é um antibiótico da classe dos macrolídeos. Seu mecanismo de ação principal envolve a inibição da síntese proteica bacteriana através da ligação à subunidade 50S do ribossomo bacteriano. Essa ligação impede a translocação peptídica, o processo pelo qual os aminoácidos são adicionados à cadeia peptídica em crescimento. Ao interferir nesse processo essencial, a azitromicina impede o crescimento e a multiplicação das bactérias.

Em concentrações mais altas, a azitromicina pode ter um efeito bactericida contra certos microrganismos.

Farmacocinética e Farmacodinâmica:

Farmacocinética:

- Absorção: A azitromicina é rapidamente absorvida após a administração oral. A biodisponibilidade é de aproximadamente 37% devido ao metabolismo de primeira passagem no fígado. A alimentação pode diminuir a taxa, mas não a extensão da absorção.
- Distribuição: A azitromicina distribui-se amplamente pelos tecidos corporais, atingindo concentrações intracelulares significativamente mais altas do que as concentrações plasmáticas. Possui alta ligação tecidual e um grande volume de distribuição aparente (31 L/kg). A penetração no sistema nervoso central é baixa.
- Metabolismo: A azitromicina é metabolizada no fígado por desmetilação e hidroxilação, e alguns metabólitos são farmacologicamente ativos.
- Eliminação: A principal via de eliminação é biliar, com subsequente excreção nas fezes. Apenas uma pequena porção (aproximadamente 12%) da dose é excretada inalterada na urina. A azitromicina possui uma longa meia-vida de eliminação, variando de 40 a 68 horas após doses múltiplas, devido à sua extensa distribuição tecidual e liberação lenta dos tecidos.

Farmacodinâmica:

A atividade antimicrobiana da azitromicina está relacionada ao tempo em que a concentração do fármaco no local da infecção excede a Concentração Inibitória Mínima (CIM) para o patógeno. No entanto, devido à sua ligação tecidual e liberação lenta, o parâmetro farmacodinâmico mais preditivo de eficácia para os macrolídeos é a AUC/CIM (área sob a curva de concentração-tempo/CIM).

A azitromicina demonstra um efeito pós-antibiótico moderado a prolongado para

muitos patógenos, significando que a supressão do crescimento bacteriano continua mesmo após as concentrações do fármaco caírem abaixo da CIM.

Sua longa meia-vida permite a administração de doses únicas diárias e cursos de tratamento mais curtos para algumas infecções, o que pode melhorar a adesão do paciente.

A alta concentração tecidual da azitromicina contribui para sua eficácia no tratamento de infecções em locais como o trato respiratório, pele e tecidos moles.

É importante seguir as orientações médicas quanto à dose e duração do tratamento com azitromicina e informar o médico sobre todos os outros medicamentos que estiver tomando.

9.5 Sulfonamidas com Trimetoprimas

✿ Sulfametoxazol + Trimetoprima 40 mg/mL + 8 mg/mL & 400 mg + 80 mg

Interações:

- Aumento da incidência de trombocitopenia com púrpura tem sido observado em pacientes idosos que estão sendo tratados concomitantemente com diuréticos.
- Digoxina: Níveis sanguíneos elevados de digoxina podem ocorrer com terapia concomitante com Bactrim.
- Varfarina: Foi descrito que Bactrim pode aumentar significativamente o efeito anti trombótico do anticoagulante.
- Fenitoína: Bactrim pode inibir o metabolismo hepático da fenitoína. Um aumento de 39% na meia-vida da fenitoína e 27% de diminuição na taxa de clearance metabólico da fenitoína.
- Hipoglicemiantes orais: Bactrim, assim como outras drogas contendo sulfonamidas, potencializam a dose de agentes hipoglicemiantes orais.
- Indometacina: Aumento de níveis sanguíneos de SMZ pode ocorrer em pacientes que estão também recebendo indometacina.

Cronofarmacologia:

Devem ser administrados por via oral, pela manhã e à noite, de preferência após uma refeição e com quantidade suficiente de líquido. Deve ser administrado com cautela em pacientes com história de alergia grave e asma brônquica. Não deve ser utilizado por pacientes com doença grave no fígado e no rim.

A combinação de sulfametoxazol e trimetoprima (SMZ-TMP), também conhecida como cotrimoxazol, apresenta as seguintes características farmacológicas:

Atualmente, não há informações clinicamente significativas que indiquem a necessidade de ajustes de dose ou horários de administração de SMZ-TMP com base nos ritmos circadianos do corpo. As recomendações de dosagem são primariamente guiadas pela gravidade da infecção, sensibilidade do patógeno e função renal do paciente, sendo geralmente administrado a cada 12 horas.

Mecanismo de Ação:

O SMZ-TMP é um antibiótico com ação sinérgica, pois cada componente inibe uma etapa sequencial na biossíntese do folato bacteriano, um cofator essencial para a produção de ácidos nucleicos e proteínas.

Sulfametoxazol (SMZ): É uma sulfonamida que inibe a enzima di-hidropteroato sintase, responsável pela incorporação do ácido para-aminobenzóico (PABA) na síntese do ácido di-hidropteroico, um precursor do folato.

Trimetoprima (TMP): É um inibidor da di-hidrofolato redutase, a enzima que reduz o di-hidrofolato a tetraidrofolato, a forma ativa do folato.

Ao bloquear duas etapas distintas nessa via metabólica, a combinação de SMZ e TMP impede eficazmente a produção do folato necessário para o crescimento e a multiplicação bacteriana. Essa sinergia muitas vezes resulta em uma atividade bactericida (mata as bactérias), enquanto cada droga isoladamente pode ser apenas bacteriostática (inibe o

crescimento bacteriano).

Farmacocinética e Farmacodinâmica:

Farmacocinética:

- **Absorção:** Ambos, sulfametoxazol e trimetoprima, são bem absorvidos por via oral, com uma biodisponibilidade de 90-100%. A absorção ocorre principalmente no trato gastrointestinal superior. As concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) são atingidas em 1-4 horas. A presença de alimentos pode atrasar ligeiramente a absorção, mas não a extensão total.
- **Distribuição:** Ambos os fármacos distribuem-se amplamente pelos fluidos e tecidos corporais, incluindo o líquido cefalorraquidiano (LCR), secreções brônquicas e próstata. O trimetoprima tende a se concentrar mais nos tecidos do que o sulfametoxazol. A ligação proteica do sulfametoxazol é de cerca de 70%, enquanto a do trimetoprima é de cerca de 45%. Ambos atravessam a placenta e são excretados no leite materno.
- **Metabolismo:** O sulfametoxazol é metabolizado no fígado por acetilação e glucuronidação. O trimetoprima é metabolizado em menor extensão por oxidação e glucuronidação. Alguns metabólitos podem ter atividade antimicrobiana reduzida ou nula.
- **Eliminação:** A principal via de eliminação de ambos os fármacos e seus metabólitos é a excreção renal por filtração glomerular e secreção tubular ativa. A meia-vida de eliminação (t_{1/2}) do sulfametoxazol é de cerca de 10-12 horas, e a do trimetoprima é de cerca de 8-11 horas em indivíduos com função renal normal, permitindo a administração a cada 12 horas. Em pacientes com insuficiência renal, a meia-vida de ambos os fármacos é prolongada, necessitando de ajuste de dose.

Farmacodinâmica:

A atividade antimicrobiana do SMZ-TMP é melhor prevista pela relação entre a concentração plasmática dos fármacos e a Concentração Inibitória Mínima (CIM) para o patógeno. Os parâmetros farmacodinâmicos importantes incluem o tempo em que a concentração livre excede a CIM (fT > CIM) e a razão AUC/CIM (área sob a curva de concentração-tempo pela CIM).

O efeito sinérgico da combinação permite que o SMZ-TMP seja eficaz contra uma ampla gama de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, além de alguns protozoários. No entanto, a resistência bacteriana tem se tornado um problema crescente.

A atividade do SMZ-TMP pode ser influenciada pelo pH do meio, sendo geralmente mais eficaz em pH ligeiramente alcalino.

A alta concentração de trimetoprima na próstata torna o SMZ-TMP uma opção útil para prostatites bacterianas. A alta concentração urinária de ambos os fármacos contribui para a sua eficácia em infecções do trato urinário.

Em resumo, o sulfametoxazol e a trimetoprima atuam sinergicamente inibindo a síntese do folato bacteriano. Ambos são bem absorvidos e distribuídos, com eliminação primariamente renal. A farmacodinâmica da combinação é caracterizada por uma atividade bactericida de amplo espectro, com a eficácia dependendo da manutenção de concentrações adequadas no local da infecção por um período de tempo suficiente.

10. ANTIEMÉTICOS

10.1 Antagonista a Dopamina

⌘ Cloridrato de Metoclopramida 10mg & 4mg/mL solução oral & 10mg/mL injetável

Interações:

- Pode ser antagonizada por: anticolinérgico, analgésico opioide, levodopa.
- Pode ter ação aditiva no SNC com: depressores do sistema nervoso central.
- Pode sofrer ou provocar aumento das reações adversas com: IMAO (inibidor da aminoamina-oxida), outros medicamentos que causam reações extrapiramidais.
- Levodopa ou agonistas dopaminérgicos e metoclopramida possuem antagonismo mútuo.

- O álcool potencializa o efeito sedativo da metoclopramida.
- Depressores do sistema nervoso central (derivados da morfina, hipnóticos, ansiolíticos, anti-histamínicos H1 sedativos, antidepressivos sedativos, barbituratos, clonidina e substâncias relacionadas): o efeito sedativo dos depressores do SNC e da metoclopramida são potencializados.
- Digoxina: metoclopramida diminui a biodisponibilidade da digoxina. É necessária cuidadosa monitoração da concentração plasmática da digoxina.

Cronofarmacologia: a administração pela manhã pode ser mais eficaz para otimizar o esvaziamento gástrico e o controle de náuseas durante as horas em que a motilidade intestinal é mais alta e a função hepática e renal está mais eficiente. Por outro lado, a administração à noite pode ser útil para pacientes que necessitam de controle sintomático durante o descanso, mas com a ressalva de que pode haver uma absorção mais lenta e um risco maior de efeitos sedativos e distúrbios extrapiramidais. A personalização do horário de administração, considerando o perfil clínico do paciente e a natureza de sua condição gastrointestinal, pode melhorar a eficácia do tratamento e minimizar os efeitos adversos.

O cloridrato de metoclopramida 10mg é um medicamento com ação antiemética e procinética.

Mecanismo de Ação:

A metoclopramida atua através de uma combinação de mecanismos no sistema nervoso central e periférico:

- Antagonismo dos receptores dopaminérgicos D2: Na zona quimiorreceptora do gatilho (CTZ) localizada na área postrema do tronco encefálico, a metoclopramida bloqueia os receptores D2. A estimulação desses receptores pela dopamina está envolvida na indução de náuseas e vômitos. Ao bloquear essa ação, a metoclopramida previne e alivia náuseas e vômitos causados por diversos estímulos, incluindo medicamentos (como a levodopa e a apomorfina), toxinas e condições fisiológicas.
- Aumento da liberação de acetilcolina no trato gastrointestinal: Perifericamente, a metoclopramida aumenta a resposta do tecido muscular liso do trato gastrointestinal à acetilcolina. Acredita-se que isso ocorra através do antagonismo dos receptores dopaminérgicos D2 pré-sinápticos, que normalmente inibiriam a liberação de acetilcolina. O aumento da acetilcolina estimula a motilidade gastrointestinal.
- Sensibilização dos receptores muscarínicos: A metoclopramida pode sensibilizar os receptores muscarínicos do músculo liso gastrointestinal à ação da acetilcolina, potencializando ainda mais a motilidade.
- Antagonismo dos receptores serotoninérgicos 5-HT3: Em doses mais altas, a metoclopramida também pode exercer um efeito antiemético através do bloqueio dos receptores 5-HT3, que estão envolvidos na via da náusea e vômito, especialmente aqueles induzidos por quimioterapia.
- Agonismo dos receptores serotoninérgicos 5-HT4: A metoclopramida possui atividade agonista nos receptores 5-HT4, o que também contribui para seus efeitos procinéticos no trato gastrointestinal superior, acelerando o esvaziamento gástrico e o trânsito intestinal.

- Aumento do tônus do esfíncter esofágico inferior (EEI): A metoclopramida aumenta o tônus do EEI, o que ajuda a prevenir o refluxo gastroesofágico.

Em resumo, a metoclopramida age como antiemético bloqueando os receptores de dopamina e serotonina no centro do vômito e como procinético, principalmente aumentando a liberação e a sensibilidade à acetilcolina no trato gastrointestinal superior, resultando em aumento da motilidade e do esvaziamento gástrico.

Farmacocinética e Farmacodinâmica:

Farmacocinética:

- Absorção: A metoclopramida é rápida e bem absorvida pelo trato gastrointestinal após a administração oral. A biodisponibilidade oral varia consideravelmente (32% a 100%) devido ao metabolismo de primeira passagem no fígado. As concentrações plasmáticas máximas (Cmax) são geralmente atingidas em 1 a 2 horas após a dose oral. A taxa de

absorção pode ser influenciada pela presença de alimentos.

- **Distribuição:** A metoclopramida é amplamente distribuída nos tecidos, com um volume de distribuição aparente de cerca de 3,5 L/kg. A ligação às proteínas plasmáticas é relativamente baixa, em torno de 30%. Atravessa a barreira hematoencefálica e é excretada no leite materno.

- **Metabolismo:** A metoclopramida é metabolizada no fígado por diversas vias, incluindo oxidação pelas enzimas do citocromo P450 (principalmente CYP2D6), conjugação com glicuronídeo e sulfato. O metabolismo pode variar significativamente entre os indivíduos, inclusive devido a polimorfismos genéticos na CYP2D6.

- **Eliminação:** A principal via de eliminação é renal, com cerca de 85% da dose oral sendo excretada na urina em 72 horas, aproximadamente metade na forma inalterada ou conjugada. A meia-vida de eliminação varia de 5 a 6 horas em indivíduos com função renal normal, mas pode ser prolongada em pacientes com insuficiência renal, exigindo ajuste de dose.

Farmacodinâmica:

- **Início da ação:** O efeito farmacológico da metoclopramida ocorre em 1 a 3 minutos após a administração intravenosa, 10 a 15 minutos após a administração intramuscular e 30 a 60 minutos após a administração oral.

- **Duração da ação:** Os efeitos farmacológicos persistem por 1 a 2 horas.

- **Relação concentração-efeito:** A relação entre a concentração plasmática de metoclopramida e seus efeitos terapêuticos e adversos não está completamente estabelecida, especialmente em crianças, onde a farmacodinâmica é altamente variável.

- **Efeitos antieméticos:** Resultam do bloqueio dos receptores dopaminérgicos D2 na CTZ. Em doses mais altas, o antagonismo dos receptores 5-HT3 também pode contribuir para o efeito antiemético.

- **Efeitos procinéticos:** Mediados pela atividade muscarínica (indiretamente), antagonismo dos receptores D2 e agonismo dos receptores 5-HT4, levando ao aumento do tônus do EEI, aumento das contrações gástricas (especialmente no antro), relaxamento do esfíncter pilórico e do bulbo duodenal, e aumento do peristaltismo no duodeno e jejuno, resultando em esvaziamento gástrico acelerado e trânsito intestinal. A variabilidade na farmacocinética da metoclopramida entre os pacientes pode contribuir para a ocorrência de efeitos adversos, especialmente os extrapiramidais, que estão relacionados ao bloqueio dos receptores dopaminérgicos no sistema nervoso central.

11. ANTIFÚNGICOS

11.1 Derivados Azóis

✿ Cetoconazol 20 mg/mL shampoo

Interações:

- **Outros Medicamentos Tópicos:** Em geral, não há interações medicamentosas significativas conhecidas com o shampoo de cetoconazol tópico. No entanto, é aconselhável aplicar outros tratamentos tópicos com alguns minutos de intervalo.

- **Corticosteroides (Tópicos):** Embora não seja uma interação direta, o uso de corticosteroides tópicos pode mascarar os sintomas de uma infecção fúngica, potencialmente atrasando o diagnóstico e o tratamento com o shampoo de cetoconazol.

- **Medicamentos Sistêmicos:** Devido à absorção sistêmica mínima do cetoconazol do shampoo, não são esperadas interações significativas com medicamentos orais ou injetáveis. No entanto, sempre informe seu médico sobre todos os medicamentos que você está usando.

Tratamentos Capilar: Algumas fontes sugerem que o shampoo de cetoconazol pode afetar a textura ou a cor do cabelo em casos raros. Se você usa outros tratamentos capilares (tinturas, permanentes), monitore quaisquer alterações.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia do xampu tópico de cetoconazol. A aplicação é determinada pelo regime de tratamento para a condição fúngica específica, normalmente algumas vezes por semana, independentemente de horários específicos do dia com base nos ritmos circadianos.

Mecanismo de Ação:

- **Inibição da Síntese de Ergosterol:** O cetoconazol atua interferindo na síntese fúngica de ergosterol, um componente crucial das membranas celulares fúngicas, análogo ao colesterol em células animais.
- **Inibição da Enzima Citocromo P450:** Especificamente, o cetoconazol inibe a enzima lanosterol 14-alfa-desmetilase (CYP51A1) do citocromo P450. Esta enzima é essencial para a conversão de lanosterol em ergosterol na via de síntese da membrana celular fúngica.
- **Ruptura da Integridade da Membrana Celular:** Ao bloquear a produção de ergosterol, o cetoconazol leva à depleção de ergosterol e ao acúmulo de intermediários de esteróis tóxicos na membrana celular do fungo. Isso rompe a estrutura e a função da membrana, aumentando sua permeabilidade e levando ao vazamento de componentes celulares essenciais.
- **Atividade Fungicida/Fungicida:** Dependendo da concentração de cetoconazol e da suscetibilidade do fungo, essa ruptura pode resultar em um efeito fungistático (inibindo o crescimento) ou fungicida (eliminando).

No contexto do xampu de cetoconazol, os fungos alvo são tipicamente *Malassezia furfur* (anteriormente *Pityrosporum ovale*), que está associada à dermatite seborreica e à pitíriase versicolor. A redução dessa levedura no couro cabeludo e na pele leva aos efeitos terapêuticos do xampu.

Farmacocinética e Farmacodinâmica:

Farmacocinética:

- **Absorção:** A absorção sistêmica do cetoconazol em formulações tópicas, como xampu, é mínima ou insignificante. Estudos demonstraram que, mesmo com o uso prolongado, os níveis plasmáticos de cetoconazol são geralmente muito baixos ou indetectáveis.
- **Distribuição:** Devido à absorção sistêmica mínima, não há distribuição significativa do cetoconazol para outros tecidos ou fluidos corporais quando aplicado como xampu. A ação é principalmente local no couro cabeludo e nos cabelos.
- **Metabolismo e Excreção:** Quaisquer traços de cetoconazol que possam ser absorvidos são provavelmente metabolizados pelo fígado via enzimas do citocromo P450 e excretados pela bile e pelos rins, semelhante ao cetoconazol administrado por via oral. No entanto, este não é um fator significativo com o uso de xampu.

Farmacodinâmica:

- **Ação Antifúngica Local:** O efeito farmacodinâmico do xampu de cetoconazol é a atividade antifúngica direta no couro cabeludo e nos folículos capilares. Ao inibir a síntese de ergosterol na *Malassezia furfur*, reduz-se a carga fúngica, aliviando assim os sintomas da dermatite seborreica (caspa, descamação, coceira) e da pitíriase versicolor (descoloração da pele).
- **Efeito Dependente da Concentração:** A eficácia do shampoo de cetoconazol depende da obtenção de uma concentração suficiente do fármaco no couro cabeludo por um período adequado para inibir o crescimento fúngico. A concentração de 2% no shampoo é normalmente eficaz para esse fim.
- **Efeito Prolongado:** Mesmo após o enxágue do shampoo, o cetoconazol pode permanecer ligado ao estrato córneo (camada externa da pele) e aos folículos capilares, proporcionando um efeito antifúngico prolongado.

11.2 Derivados Triazólicos

✿ Fluconazol 150 mg

Interações:

O fluconazol pode interagir com uma ampla variedade de medicamentos devido à sua capacidade de inibir enzimas do citocromo P450 (CYP), principalmente CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4. As interações podem aumentar os níveis do outro medicamento, levando a toxicidade, ou, em alguns casos, diminuir os níveis do fluconazol.

- Cisaprida, Astemizol, Terfenadina, Eritromicina, Pimozida e Quinidina: A coadministração pode levar a prolongamento do intervalo QT no ECG e arritmias cardíacas graves, incluindo *torsades de pointes*, que podem ser fatais.

Não recomendado:

- Halofantrina: Risco aumentado de cardiotoxicidade.

Requerem cautela e possível ajuste de dose:

- Varfarina e outros anticoagulantes cumarínicos: Aumento do risco de sangramento. Monitorar o INR (Índice Internacional Normalizado) frequentemente.

- Fenitoína: Aumento dos níveis de fenitoína. Monitorar os níveis séricos de fenitoína.

- Ciclosporina, Tacrolimo, Sirolimo: Aumento dos níveis desses imunossupressores. Monitorar os níveis séricos e ajustar a dose conforme necessário.

- Sulfonilureias (por exemplo, glibenclâmida, glicipizida, tolbutamida): Aumento do efeito hipoglicemiante. Monitorar a glicemia.

Rifampicina: Diminuição significativa dos níveis de fluconazol. Pode ser necessário aumentar a dose de fluconazol.

- Hidroclorotiazida: Pode aumentar as concentrações plasmáticas de fluconazol.

- Benzodiazepínicos (por exemplo, midazolam, triazolam): Aumento do efeito sedativo. Considerar redução da dose do benzodiazepínico.

- Bloqueadores dos canais de cálcio (por exemplo, nifedipino, isradipino, nicardipino, anlodipino): Aumento das concentrações do bloqueador dos canais de cálcio.

Monitorar sinais de toxicidade.

- Inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas, por exemplo, atorvastatina, sinvastatina, fluvastatina): Aumento do risco de miopatia e rabdomiólise. Usar com cautela e monitorar sinais musculares.

- Carbamazepina: Aumento dos níveis de carbamazepina. Monitorar os níveis séricos de carbamazepina.

- Antidepressivos tricíclicos (por exemplo, amitriptilina, nortriptilina): Aumento dos níveis do antidepressivo.

- Metadona: Aumento dos níveis de metadona.

- Zidovudina: Aumento dos níveis de zidovudina.

- Teofilina: Aumento dos níveis de teofilina. Monitorar os níveis séricos de teofilina.

- Vinca alcaloides (por exemplo, vincristina, vimblastina): Aumento do risco de neurotoxicidade.

- Prednisona: Possível aumento dos níveis de prednisona.

- Fentanil: Possível aumento dos níveis de fentanil.

- Saquinavir: Aumento da AUC de saquinavir.

- Olaparibe: Inibidores moderados de CYP3A4, como o fluconazol, aumentam as concentrações plasmáticas de olaparibe. O uso concomitante não é recomendado.

Esta lista não é exaustiva. É fundamental informar o médico sobre todos os medicamentos que está utilizando antes de iniciar o tratamento com fluconazol.

Cronofarmacologia:

Atualmente, não há informações clinicamente significativas sobre a cronofarmacologia do fluconazol que exijam ajustes específicos no horário de administração. A dose e a frequência da administração do fluconazol são principalmente determinadas pela natureza e gravidade da infecção fúngica, bem como pela resposta clínica do paciente.

Mecanismo de Ação:

O fluconazol é um agente antifúngico triazólico. Seu mecanismo de ação primário envolve a inibição da enzima fúngica lanosterol 14-alfa-desmetilase, uma enzima do citocromo P450 (CYP) essencial para a biossíntese do ergosterol. O ergosterol é um componente vital da membrana celular fúngica, análogo ao colesterol nas células.

animais, responsável pela manutenção da integridade e função da membrana.

- Ao inibir a produção de ergosterol, o fluconazol causa: Depleção de ergosterol na membrana celular fúngica.

Acúmulo de esteróis 14-alfa-metilados.

Essas alterações na composição da membrana celular fúngica resultam em:

- Aumento da permeabilidade da membrana.
- Inibição do crescimento fúngico.

Dependendo da concentração do fluconazol e da suscetibilidade do fungo, o efeito pode ser fungistático (inibindo o crescimento) ou fungicida (matando o fungo). O fluconazol possui um amplo espectro de atividade contra muitas espécies de *Candida* e *Cryptococcus*, bem como contra alguns dermatófitos.

Farmacocinética e Farmacodinâmica:

Farmacocinética:

- Absorção: O fluconazol é bem absorvido por via oral, com uma biodisponibilidade superior a 90%. A absorção não é significativamente afetada pela alimentação. As concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) são atingidas dentro de 1 a 2 horas após a administração oral.
- Distribuição: O fluconazol possui excelente penetração na maioria dos fluidos corporais, incluindo o líquido cefalorraquidiano (LCR), onde as concentrações podem atingir 50-90% dos níveis plasmáticos. O volume de distribuição aparente é semelhante à água corporal total. A ligação às proteínas plasmáticas é baixa (cerca de 11-12%).
- Metabolismo: O fluconazol é metabolizado em uma extensão limitada (cerca de 11%) pelo sistema enzimático do citocromo P450 no fígado, principalmente pela CYP2C9.
- Eliminação: A principal via de eliminação é a excreção renal, com cerca de 80% da dose administrada excretada inalterada na urina. A meia-vida de eliminação é longa, em torno de 30 horas, permitindo a administração de dose única diária para muitas infecções. A depuração do fluconazol é proporcional à depuração da creatinina.

Farmacodinâmica:

A eficácia do fluconazol está relacionada à sua capacidade de inibir o crescimento fúngico, o que é melhor previsto pela relação entre a concentração do fármaco e a Concentração Inibitória Mínima (CIM) para o organismo infectante. Os parâmetros farmacodinâmicos importantes incluem a razão AUC/CIM (área sob a curva de concentração-tempo pela CIM) e C_{max}/CIM (concentração máxima pela CIM). O fluconazol demonstra atividade tempo-dependente e concentração-dependente contra diferentes espécies de fungos.

Sua ampla distribuição e longa meia-vida contribuem para sua eficácia no tratamento de infecções sistêmicas e superficiais.

A atividade do fluconazol pode ser afetada pela resistência fúngica, que pode se desenvolver através de mutações nos genes que codificam a enzima alvo ou por mecanismos de efluxo.

✿ Itraconazol 250mg

Interações:

O itraconazol apresenta alto potencial para interações medicamentosas, pois é um potente inibidor do sistema enzimático do citocromo P450 (CYP) 3A4 e também inibe a glicoproteína P (P-gp). Isso pode levar ao aumento das concentrações plasmáticas de medicamentos coadministrados metabolizados por essas vias, potencialmente causando efeitos adversos graves. Por outro lado, alguns medicamentos podem diminuir as concentrações de itraconazol, reduzindo sua eficácia.

- As principais interações incluem (esta não é uma lista exaustiva): Medicamentos contraindicados: Muitos medicamentos são contraindicados com itraconazol devido ao risco de eventos adversos graves e potencialmente fatais, incluindo certos antiarrítmicos

(p. ex., quinidina, dofetilida), anti-histamínicos (p. ex., astemizol, terfenadina), alcaloides do ergot, cisaprida e pimozida.

- Medicamentos que aumentam as concentrações de itraconazol: Certos antibióticos macrolídeos (p. ex., claritromicina, eritromicina) e inibidores de protease (p. ex., ritonavir, indinavir) podem aumentar os níveis de itraconazol.

Medicamentos que diminuem as concentrações de itraconazol: Anticonvulsivantes (p. ex., carbamazepina, fenitoína, fenobarbital), antimicobacterianos (p. ex., rifampicina, rifabutina, isoniazida) e alguns inibidores da transcriptase reversa (p. ex., nevirapina) podem reduzir os níveis de itraconazol, levando potencialmente à falha do tratamento.

- Medicamentos cujas concentrações são aumentadas pelo itraconazol: Este é um grupo amplo e inclui:

Certos benzodiazepínicos (p. ex., midazolam, triazolam).

Bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex., di-hidropiridinas, verapamil).

Inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas) (por exemplo, atorvastatina, lovastatina, sinvastatina).

- Imunossupressores (por exemplo, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus).

- Hipoglicêmicos orais.

- Anticoagulantes (por exemplo, varfarina).

Medicamentos que podem apresentar risco aumentado de efeitos adversos quando usados com itraconazol: Corticosteroides, digoxina, alguns antineoplásicos (por exemplo, alcaloides da vinca, bussulfano) e outros.

Antiácidos, antagonistas dos receptores H₂ e inibidores da bomba de prótons: Esses medicamentos reduzem a acidez gástrica, o que pode prejudicar a absorção das cápsulas de itraconazol. Recomenda-se tomar as cápsulas de itraconazol com uma bebida ácida, como cola, se esses medicamentos não puderem ser evitados.

Cronofarmacologia:

Atualmente, não há informações clinicamente significativas sobre a cronofarmacologia do itraconazol que exijam um horário específico de administração com base nos ritmos circadianos. O horário de administração do itraconazol é principalmente orientado pela ingestão alimentar (as cápsulas devem ser tomadas com uma refeição completa para absorção ideal) e pelas potenciais interações com outros medicamentos.

Mecanismo de Ação:

O itraconazol é um antifúngico triazólico. Seu mecanismo de ação primário envolve a inibição da enzima lanosterol 14-alfa-desmetilase, dependente do citocromo P450 fúngico. Essa enzima é crucial para a conversão de lanosterol em ergosterol, um componente vital da membrana celular fúngica.

Ao inibir essa enzima, o itraconazol: Depleta o ergosterol na membrana celular fúngica. Leva ao acúmulo de intermediários esteróis tóxicos.

Interrompe a estrutura e a função da membrana celular fúngica.

Aumenta a permeabilidade da membrana, levando ao vazamento do conteúdo celular.

Inibe o crescimento fúngico e pode ser fungicida, dependendo da concentração e da suscetibilidade do fungo.

O itraconazol possui amplo espectro de atividade contra diversos fungos, incluindo leveduras (como *Candida* e *Cryptococcus*), dermatófitos e fungos (como *Aspergillus*, *Histoplasma* e *Blastomyces*). Também demonstrou alguma atividade in vitro contra certos parasitas e tem sido investigado por suas potenciais propriedades anticancerígenas por meio da inibição da via de sinalização hedgehog e da angiogênese.

Farmacocinética e Farmacodinâmica:

Farmacocinética:

- Absorção: A absorção oral do itraconazol é variável e depende da formulação. A formulação em cápsula requer um pH gástrico ácido e deve ser tomada com uma refeição completa para maximizar a absorção. A formulação em solução é melhor absorvida na ausência de alimentos e é menos dependente do pH gástrico. As concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) são geralmente atingidas em 2 a 5 horas

para a cápsula e mais cedo para a solução.

- **Distribuição:** O itraconazol é altamente lipofílico e amplamente distribuído nos tecidos, incluindo tecidos queratinosos (pele, unhas), ossos e vários órgãos. As concentrações nos tecidos são frequentemente maiores do que no plasma. O itraconazol liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (aproximadamente 99,8%). A penetração no líquido cefalorraquidiano (LCR) é fraca.

11.3 Outros Antifúngicos

✿ Nistatina 100.000 UI/mL

Interações:

A Nistatina geralmente não possui muitas interações medicamentosas conhecidas, pois é um antifúngico de uso tópico e local. No entanto, é importante informar seu médico se estiver usando outros medicamentos, especialmente se forem outros antifúngicos ou medicamentos que possam afetar a mucosa oral ou gastrointestinal.

Cronofarmacologia:

Como a Nistatina é aplicada localmente (por exemplo, em suspensão oral ou pomada), sua cronofarmacologia depende do local de aplicação. Ela atua na mucosa ou na pele, e sua ação é contínua enquanto estiver sendo aplicada. Como não é absorvida significativamente pela pele ou mucosa intacta, seu efeito é localizado e de curta duração após a aplicação.

Mecanismo de ação:

A Nistatina atua ligando-se ao ergosterol presente na membrana dos fungos, formando poros que aumentam a permeabilidade da membrana. Isso leva à perda de íons e outros componentes essenciais, resultando na morte do fungo. Ela é eficaz contra várias espécies de fungos, especialmente *Candida*.

Farmacocinética e farmacodinâmica:

Farmacocinética: Como é aplicada localmente, a Nistatina tem absorção sistêmica mínima, o que significa que a maior parte do medicamento permanece na área de aplicação. Quando administrada por via oral, uma pequena quantidade pode ser absorvida, mas geralmente não causa efeitos sistêmicos significativos.

Farmacodinâmica: Sua ação antifúngica se dá pela ligação ao ergosterol na membrana do fungo, levando à formação de poros e à morte do fungo. Assim, ela é eficaz no tratamento de infecções por *Candida* na boca, garganta, esôfago, pele e mucosas.

12. ANTI- INFLAMATÓRIOS

✿ Ibuprofeno 600 mg & 50 mg/mL

Interações:

O ibuprofeno pode interagir com diversos medicamentos, potencialmente alterando seus efeitos ou aumentando o risco de efeitos colaterais. As principais interações incluem:

- **Outros AINEs (incluindo aspirina):** Aumento do risco de ulceração e sangramento gastrointestinal. Evite o uso concomitante. O ibuprofeno pode reduzir o efeito antiplaquetário do ácido acetilsalicílico em baixas doses para cardioproteção.

- **Anticoagulantes (por exemplo, varfarina, heparina):** Aumento do risco de sangramento. Monitore atentamente.

Medicamentos antiplaquetários (por exemplo, clopidogrel): Aumento do risco de sangramento.

- **Corticosteroides:** Aumento do risco de ulceração e sangramento gastrointestinal.

- **ISRS (inibidores seletivos da recaptação da serotonina):** Aumento do risco de sangramento gastrointestinal.

- **Diuréticos (por exemplo, furosemida, tiazidas):** O ibuprofeno pode reduzir os efeitos

diuréticos e anti-hipertensivos.

- Inibidores da ECA e Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina II (BRAs):

Aumento do risco de nefrotoxicidade e redução do efeito anti-hipertensivo.

- Betabloqueadores: O ibuprofeno pode reduzir o efeito anti-hipertensivo.

- Lítio: O ibuprofeno pode aumentar os níveis sanguíneos de lítio, podendo levar à toxicidade. Monitore os níveis de lítio.

- Metotrexato: O ibuprofeno pode aumentar os níveis de metotrexato, podendo levar à toxicidade. Monitore atentamente.

Ciclosporina: Aumento do risco de nefrotoxicidade.

- Digoxina: O ibuprofeno pode aumentar os níveis sanguíneos de digoxina.

- Probenecida: Pode aumentar os níveis sanguíneos de ibuprofeno.

Cronofarmacologia:

Embora alguns estudos sugiram variações circadianas na percepção da dor e nos marcadores inflamatórios, a significância clínica da cronofarmacologia do ibuprofeno não está bem estabelecida para uso rotineiro.

Para artrite reumatoide, onde a rigidez matinal e a dor são frequentemente proeminentes, alguns estudos sugerem que tomar AINEs de ação prolongada ao deitar pode otimizar o alívio da dor pela manhã. No entanto, o ibuprofeno tem uma meia-vida relativamente curta.

Para osteoartrite, onde a dor pode piorar no final do dia, o horário de administração do ibuprofeno pode ser ajustado com base nos padrões individuais dos sintomas. Geralmente, o ibuprofeno é administrado quando os sintomas ocorrem, e o intervalo entre as doses é determinado por suas propriedades farmacocinéticas (meia-vida curta).

Mecanismo de Ação:

O ibuprofeno é um anti-inflamatório não esteroideal (AINE) que exerce seus efeitos inibindo as enzimas ciclooxigenase (COX). Existem duas isoformas principais de COX:

- COX-1: Envolvida na produção de prostaglandinas que desempenham um papel em funções fisiológicas normais, como a proteção do revestimento do estômago e a regulação da função plaquetária.

- COX-2: Envolvida principalmente na produção de prostaglandinas que mediam dor, inflamação e febre.

O ibuprofeno é um inibidor não seletivo da COX, o que significa que inibe tanto a COX-1 quanto a COX-2. Seus efeitos terapêuticos são principalmente atribuídos à inibição da COX-2, levando a:

Analgesia (alívio da dor): Ao reduzir a síntese de prostaglandinas, o ibuprofeno diminui a sensibilização dos receptores de dor a estímulos mecânicos e químicos.

- Ação anti-inflamatória: A redução dos níveis de prostaglandina leva à diminuição da vasodilatação, do edema e da dor associados à inflamação.

Ação antipirética (redução da febre): O ibuprofeno atua no hipotálamo para inibir a síntese de prostaglandina E₂, que está envolvida na resposta febril.

Acredita-se que a inibição da COX-1 seja responsável por alguns dos efeitos adversos do ibuprofeno, particularmente irritação e ulceração gastrointestinal, visto que as prostaglandinas desempenham um papel protetor no revestimento do estômago.

Farmacocinética e Farmacodinâmica:

Farmacocinética:

- Absorção: O ibuprofeno é rápida e bem absorvido pelo trato gastrointestinal após administração oral. Alimentos podem retardar a taxa de absorção (C_{max} menor e T_{max} retardado), mas não afetam significativamente a extensão da absorção (AUC).

- Distribuição: O ibuprofeno liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (aproximadamente 99%). Possui um volume de distribuição relativamente pequeno. Pode atravessar a placenta e é excretado no leite materno em baixas concentrações.

- Metabolismo: O ibuprofeno é extensamente metabolizado no fígado por

hidroxilação e carboxilação em metabólitos inativos. As principais enzimas envolvidas são CYP2C9 e CYP2C8.

- **Eliminação:** Os metabólitos são excretados principalmente pelos rins na urina. A meia-vida de eliminação é relativamente curta, variando tipicamente de 1 a 2 horas. Menos de 1% do fármaco inalterado é excretado na urina.

Farmacodinâmica:

Os efeitos analgésicos e antipiréticos do ibuprofeno ocorrem tipicamente de 30 minutos a 1 hora após a administração oral.

A duração do efeito analgésico é geralmente de 4 a 6 horas, enquanto o efeito antipirético pode durar mais (6 a 8 horas).

Os efeitos anti-inflamatórios podem demorar mais para se manifestar, frequentemente exigindo vários dias a semanas de dosagem consistente.

Os efeitos farmacodinâmicos estão diretamente relacionados à concentração de ibuprofeno no local de ação (inibição das enzimas COX).

Devido à sua curta meia-vida, o ibuprofeno frequentemente requer múltiplas doses diárias para manter.

12.1 Derivados do Ácido Propiônico

✿ Cetoprofeno 100 mg & 50mg/ml

Interações:

O cetoprofeno pode interagir com vários outros medicamentos, potencialmente alterando seus efeitos ou aumentando o risco de efeitos colaterais. As principais interações incluem:

- Outros AINEs (incluindo aspirina): Aumento do risco de ulceração, sangramento e perfuração gastrointestinal. Evite o uso concomitante. O cetoprofeno pode reduzir o efeito antiplaquetário de aspirina em baixas doses para cardioproteção.

- Anticoagulantes (p. ex., varfarina, heparina): Aumento do risco de sangramento. Monitore atentamente.

- Medicamentos antiplaquetários (p. ex., clopidogrel): Aumento do risco de sangramento.

- Corticosteroides: Aumento do risco de ulceração e sangramento gastrointestinal.

ISRS (inibidores seletivos da recaptação da serotonina): Aumento do risco de sangramento gastrointestinal.

Diuréticos (p. ex., furosemida, tiazidas): O cetoprofeno pode reduzir os efeitos diuréticos e anti-hipertensivos.

- Inibidores da ECA e Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina II (BRAs): Aumento do risco de nefrotoxicidade e redução do efeito anti-hipertensivo.

- Betabloqueadores: O cetoprofeno pode reduzir o efeito anti-hipertensivo.

- Lítio: O cetoprofeno pode aumentar os níveis sanguíneos de lítio, podendo levar à toxicidade. Monitore os níveis de lítio.

Metotrexato: O cetoprofeno pode aumentar os níveis de metotrexato, podendo levar à toxicidade. Monitore atentamente.

- Ciclosporina: Aumento do risco de nefrotoxicidade.

- Probenecida: Pode aumentar os níveis sanguíneos de cetoprofeno.

Cronofarmacologia:

Estudos exploraram a cronofarmacologia do cetoprofeno, particularmente no contexto da artrite reumatoide. Alguns achados sugerem que os efeitos anti-inflamatórios do cetoprofeno podem ser mais pronunciados quando administrado pela manhã. Além disso, o risco de ulceração gástrica com cetoprofeno foi relatado como menor com a administração matinal em modelos animais. No entanto, a significância clínica desses achados para o uso rotineiro de cetoprofeno não está totalmente estabelecida, e as recomendações posológicas atuais baseiam-se

principalmente nas propriedades farmacocinéticas e nas necessidades individuais do paciente.

Mecanismo de Ação:

O cetoprofeno é um anti-inflamatório não esteroidal (AINE) pertencente à classe do ácido propiônico. Ele exerce seus efeitos inibindo as enzimas ciclooxigenase (COX), especificamente COX-1 e COX-2. Essas enzimas são responsáveis pela síntese de prostaglandinas a partir do ácido araquidônico. As prostaglandinas são mediadores-chave da dor, inflamação e febre.

- O mecanismo de ação do cetoprofeno envolve: Inibição da COX-1 e COX-2: Ao bloquear essas enzimas, o cetoprofeno reduz a produção de prostaglandinas, aliviando assim a dor e a inflamação.
- Efeito analgésico: A redução da síntese de prostaglandinas diminui a sensibilização dos receptores de dor.
- Efeito anti-inflamatório: Níveis mais baixos de prostaglandinas levam à diminuição da vasodilatação, edema e dor associados à inflamação.
- Efeito antipirético: O cetoprofeno atua no hipotálamo para inibir a síntese de prostaglandina E2, que está envolvida na resposta febril.

Inibição da via da lipoxigenase: Alguns estudos sugerem que o cetoprofeno também pode inibir a via da lipoxigenase, reduzindo a produção de leucotrienos, outro grupo de mediadores inflamatórios.

Atividade antibradicinina e ação estabilizadora da membrana lisossomal: O cetoprofeno também demonstrou possuir essas propriedades adicionais, contribuindo para seus efeitos anti-inflamatórios gerais.

Farmacocinética e Farmacodinâmica:

Farmacocinética:

- Absorção: O cetoprofeno é rápida e bem absorvido após administração oral, com picos plasmáticos ocorrendo em 0,5 a 2 horas. Alimentos podem retardar a taxa de absorção, mas geralmente não afetam sua extensão.
- Distribuição: Liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (cerca de 99%), principalmente à albumina. O volume de distribuição é relativamente pequeno.
- Metabolismo: O cetoprofeno sofre extenso metabolismo hepático por meio da conjugação com ácido glicurônico e hidroxilação pelas enzimas CYP3A4 e CYP2C9. Também sofre inversão quiral do enantiômero R(-) para o enantiômero S(+) ativo.
- Eliminação: Os metabólitos são excretados principalmente pelos rins, na urina. A meia-vida de eliminação é relativamente curta, variando tipicamente de 1,5 a 4 horas.

Farmacodinâmica:

Os efeitos analgésicos e anti-inflamatórios do cetoprofeno correlacionam-se com suas concentrações plasmáticas e com o grau de inibição da COX.

O início de ação para o alívio da dor geralmente ocorre em 30 minutos.

A duração do efeito analgésico é tipicamente de 4 a 6 horas.

Devido à sua curta meia-vida, múltiplas doses diárias são frequentemente necessárias para manter os efeitos terapêuticos em condições crônicas.

O enantiômero S(+) é considerado a forma farmacologicamente mais ativa. No entanto, devido à rápida inversão quiral, a mistura racêmica é eficaz.

Semelhante a outros AINEs não seletivos, o cetoprofeno apresenta riscos de efeitos adversos gastrointestinais, cardiovasculares e renais, que podem ser dose-dependentes e aumentar com o uso prolongado. Recomenda-se o uso da menor dose eficaz pelo menor período de tempo.

22.1 Derivados do Ácido Acético Não-esteroidais

⌘ Diclofenaco Sódico 25 mg/mL

Interações:

O diclofenaco pode interagir com vários outros medicamentos. Interações significativas incluem:

- Outros AINEs (incluindo aspirina): Aumento do risco de ulceração, sangramento e perfuração gastrointestinal. Evite o uso concomitante. O diclofenaco pode reduzir o efeito antiplaquetário do ácido acetilsalicílico em baixas doses para cardioproteção.
- Anticoagulantes (p. ex., varfarina, heparina): Aumento do risco de sangramento. Monitore atentamente.
- Antitérmicos (p. ex., clonidina): Aumento do risco de sangramento.
- Corticosteroides: Aumento do risco de ulceração e sangramento gastrointestinal.
- ISRS (inibidores seletivos da recaptação da serotonina): Aumento do risco de sangramento gastrointestinal.
- Diuréticos (p. ex., furosemida, tiazidas): O diclofenaco pode reduzir os efeitos diuréticos e anti-hipertensivos.
- Inibidores da ECA e Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina II (BRAs): Aumento do risco de nefrotoxicidade e redução do efeito anti-hipertensivo.
- Betabloqueadores: O diclofenaco pode reduzir o efeito anti-hipertensivo.
- Lítio: O diclofenaco pode aumentar os níveis sanguíneos de lítio, potencialmente levando à toxicidade. Monitore os níveis de lítio.
- Metotrexato: O diclofenaco pode aumentar os níveis de metotrexato, potencialmente levando à toxicidade. Monitore atentamente.
- Ciclosporina e Tacrolimo: Aumento do risco de nefrotoxicidade.
- Digoxina: O diclofenaco pode aumentar os níveis sanguíneos de digoxina.
- Probenecida: Pode aumentar os níveis sanguíneos de diclofenaco.
- Levofloxacino, Norfloxacino, Ofloxacino: Aumento do risco de convulsões.
- Voriconazol: Pode aumentar as concentrações plasmáticas de diclofenaco.
- Colestipol e Colestiramina: Podem diminuir a biodisponibilidade do diclofenaco.

Cronofarmacologia:

Alguns estudos sugerem um efeito cronofarmacológico com o diclofenaco, particularmente em relação à sua ação anti-inflamatória na artrite reumatoide. Sintomas como rigidez matinal e dor costumam atingir o pico pela manhã. Algumas pesquisas indicam que a administração de diclofenaco à noite pode proporcionar melhor controle dos sintomas pela manhã para esses pacientes. No entanto, a significância clínica disso para todos os usos do diclofenaco não está definitivamente estabelecida, e os esquemas posológicos baseiam-se principalmente nas propriedades farmacocinéticas e na resposta individual do paciente.

Mecanismo de Ação:

O diclofenaco sódico é um anti-inflamatório não esteroide (AINE) com pronunciadas propriedades antirreumáticas, anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas. Seu principal mecanismo de ação é a inibição da biossíntese de prostaglandinas. As prostaglandinas desempenham um papel crucial na inflamação, dor e febre. O diclofenaco inibe a enzima ciclooxigenase (COX), especificamente as isoformas COX-1 e COX-2. Ao inibir a COX, o diclofenaco reduz a produção de prostaglandinas, levando a:

Analgesia (alívio da dor): A redução da síntese de prostaglandinas diminui a sensibilização dos receptores de dor.

Ação anti-inflamatória: Níveis mais baixos de prostaglandinas levam à diminuição da vasodilatação, edema e dor associados à inflamação.

Ação antipirética (redução da febre): O diclofenaco atua no hipotálamo para inibir a síntese de prostaglandina E₂, que está envolvida na resposta febril.

O diclofenaco não suprime a biossíntese de proteoglicanos na cartilagem in vitro em concentrações equivalentes às alcançadas em humanos.

Farmacocinética e Farmacodinâmica:

- **Absorção:** O diclofenaco é bem absorvido pelo trato gastrointestinal após administração oral. No entanto, sofre um metabolismo de primeira passagem significativo, com apenas cerca de 60% do fármaco atingindo a circulação sistêmica.

inalterada. O tempo para atingir a concentração plasmática máxima (T_{máx}) após administração oral é tipicamente de 1 a 2 horas. Para administração intramuscular (solução de 25 mg/mL), as concentrações plasmáticas máximas são atingidas mais rapidamente.

- **Distribuição:** O diclofenaco liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (aproximadamente 99%), principalmente à albumina. Penetra no líquido sinovial, onde as concentrações podem persistir mesmo após o declínio dos níveis plasmáticos.
- **Metabolismo:** O diclofenaco é extensivamente metabolizado no fígado por hidroxilação e glicuronidação. Vários metabólitos são formados, mas apresentam pouca ou nenhuma atividade farmacológica. As enzimas do citocromo P450, particularmente a CYP2C9, estão envolvidas em seu metabolismo.
- **Eliminação:** Os metabólitos são excretados principalmente pelos rins, na urina. A meia-vida de eliminação é relativamente curta, variando tipicamente de 1 a 2 horas. Menos de 1% do fármaco inalterado é excretado na urina.

Farmacodinâmica:

O diclofenaco proporciona alívio rápido da dor e reduz a inflamação e inchaço em diversas condições.

Seu efeito analgésico ocorre tipicamente 30 minutos após a administração oral, com pico de ação em torno de 1 hora. A injeção intramuscular proporciona um início de ação mais rápido.

A duração do efeito analgésico é geralmente de 4 a 6 horas.

Os efeitos anti-inflamatórios podem levar mais tempo para se manifestar com o uso consistente.

A resposta clínica se correlaciona com as concentrações plasmáticas, mas existe variabilidade individual.

Assim como outros AINEs não seletivos, o diclofenaco.

13. ANTIGOTOSO

✿ Alopurinol 300 mg

Interações:

O Alopurinol pode interagir com outros medicamentos, como azatioprina, mercaptopurina, e alguns medicamentos que afetam o metabolismo renal ou hepático. Essas interações podem alterar a eficácia do tratamento ou aumentar o risco de efeitos colaterais, então é sempre importante informar seu médico sobre todos os medicamentos que você está usando.

Cronofarmacologia:

A cronofarmacologia do Alopurinol envolve seu padrão de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação ao longo do dia. Geralmente, ele é administrado uma vez ao dia, com pico de concentração no plasma ocorrendo cerca de 1 a 2 horas após a ingestão. A eliminação é principalmente pelos rins, e sua ação é contínua enquanto o medicamento estiver sendo utilizado.

Mecanismo de ação:

O Alopurinol atua como um inibidor da xantina oxidase, a enzima responsável por converter hipoxantina em xantina e, posteriormente, em ácido úrico. Ao inibir essa enzima, o Alopurinol reduz a produção de ácido úrico, ajudando a prevenir crises de gota e a formação de cálculos de urato.

Farmacocinética e farmacodinâmica:

Farmacocinética: Após administração oral, o Alopurinol é bem absorvido, com biodisponibilidade de cerca de 67-90%. Ele é metabolizado em oxipurinol, que também possui atividade inibitória da xantina oxidase. Ambos os compostos são eliminados principalmente pelos rins.

Farmacodinâmica: A redução na produção de ácido úrico leva à diminuição dos níveis séricos de urato, ajudando a controlar os sintomas da gota e prevenindo a formação de cálculos.

14. ANTI- HIPERTENSIVOS

14.1 Agentes Beta Bloqueadores Não Seletivos

✿ Cloridrato de Propranolol 40 mg

Interações:

- Pode prolongar a resposta hipoglicêmica à insulina.
- Fenitoína, fenobarbital e rifampicina aceleram o clearance.
- Clorpromazina quando usada concomitantemente, resulta em aumento do nível plasmático de ambas as drogas.
- Antipirina e a lidocaína têm o clearance reduzido quando usadas concomitantemente.
- Cimetidina diminui o metabolismo hepático, retardando sua eliminação e aumentando os níveis sanguíneos da droga.

Cronofarmacologia:

Possui pico de ação em até 90 minutos e meia vida curta, por isso deve ser espaçada em até quatro vezes durante o dia. Não deve ser introduzida no contexto de IC descompensada, bradicardia ou hipotensão. As doses iniciais devem ser mais baixas e aumentadas conforme a tolerabilidade.

Mecanismo de ação:

O propranolol é um antagonista β -adrenérgico competitivo não seletivo, interagindo igualmente com os receptores β_1 e β_2 e não bloqueiam os receptores alfa. Tem ação inotrópica e cronotrópica negativas (reduzindo frequência cardíaca e contratilidade miocárdica), retarda a condução do nó sinusal (por isto o risco de bloqueio AV), pressão arterial e demanda de oxigênio do miocárdio.

O mecanismo de ação para o efeito antianginoso ainda não foi estabelecido. Os bloqueadores beta-adrenérgicos não seletivos como o propranolol reduzem a pressão portal produzindo vasoconstrição esplâncica (efeito β_2), reduzindo assim o fluxo sanguíneo portal.

É quase que completamente absorvido pelo trato gastrointestinal. Metabolizado no fígado dando origem a metabólitos ativos como o 4-hidroxi propranolol. Atinge nível plasmático em 30 minutos e tem pico de ação entre 60 e 90 minutos após a administração.

É amplamente distribuído pelos tecidos do organismo e, por ser extremamente lipofílico na presença de níveis plasmáticos terapêuticos, a concentração alcançada no SNC é alta o suficiente para resultar em sedação e diminuição da libido.

Os metabólitos são excretados principalmente na urina como fármaco inalterado, sendo sua meia-vida é de 2 a 3 horas.

Farmacocinetica e Farmacodinamica:

- **Absorção:** O propranolol é bem absorvido após a administração oral, geralmente completa, mas sofre extenso metabolismo de primeira passagem no fígado. Consequentemente, sua biodisponibilidade sistêmica é de aproximadamente 25-30%, mas pode variar consideravelmente entre os indivíduos. A absorção não é significativamente afetada pela presença de alimentos, embora possa ser ligeiramente aumentada. As concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) são geralmente atingidas em 1 a 4 horas após a administração oral.
- **Distribuição:** O propranolol é lipossolúvel e se distribui amplamente pelo corpo, incluindo o sistema nervoso central (SNC), atravessando a barreira hematoencefálica. Seu volume de distribuição é de cerca de 4 L/kg. Aproximadamente 90-95% do propranolol está ligado às proteínas plasmáticas, principalmente à alfa-1-glicoproteína ácida.
- **Metabolismo:** O propranolol é extensivamente metabolizado no fígado através de três principais vias: glucuronidação, oxidação do anel e oxidação da cadeia lateral.

As vias de oxidação são mediadas principalmente pelas enzimas do citocromo P450, incluindo CYP2D6. Existem metabólitos ativos (como o 4-hidroxiopropranolol), mas sua contribuição para o efeito terapêutico geral é considerada pequena em repouso. O metabolismo do propranolol está sujeito a polimorfismos genéticos, particularmente em relação à CYP2D6, o que pode levar a variabilidade interindividual nas concentrações plasmáticas e na resposta ao fármaco.

- **Eliminação:** A eliminação do propranolol ocorre principalmente através do metabolismo hepático, com os metabólitos sendo excretados pelos rins na urina. Menos de 1% da dose é excretada inalterada na urina. A meia-vida de eliminação plasmática é de aproximadamente 3 a 6 horas, mas pode ser mais longa em alguns indivíduos e em pacientes com insuficiência hepática. A depuração do propranolol é influenciada pelo fluxo sanguíneo hepático.

Farmacodinâmica:

O propranolol é um bloqueador não seletivo dos receptores beta-adrenérgicos. Isso significa que ele bloqueia tanto os receptores β_1 quanto os receptores β_2 .

O bloqueio dos receptores β_1 no coração resulta em diminuição da frequência cardíaca, da força de contração do miocárdio e da velocidade de condução atrioventricular. Isso leva a uma redução do débito cardíaco e do consumo de oxigênio pelo miocárdio, sendo a base para seu uso no tratamento da angina e da hipertensão. Também suprime a secreção de renina pelos rins.

O bloqueio dos receptores β_2 nos brônquios causa broncoconstrição, o que contraindica o uso de propranolol em pacientes com asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). O bloqueio β_2 também inibe a vasodilatação mediada por β_2 e pode interferir na glicogenólise e gliconeogênese, levando à potencial hipoglicemia, especialmente em diabéticos que usam insulina ou sulfonilureias.

O propranolol também possui outros efeitos, como a estabilização da membrana (em concentrações muito mais altas que as terapêuticas) e a redução da pressão intraocular (mecanismo não totalmente compreendido, mas relacionado à diminuição da produção de humor aquoso).

Os efeitos farmacodinâmicos do propranolol geralmente se correlacionam com as concentrações plasmáticas, embora a resposta clínica possa variar entre os pacientes. O início da ação é geralmente rápido, com efeitos na frequência cardíaca e pressão arterial observados dentro de algumas horas após a administração oral. A duração do efeito depende da dose e da frequência da administração.

14.2 Agentes Beta Bloqueadores Seletivos

⌘ Atenolol 50 mg

Interações:

- O uso combinado de betabloqueadores e antagonistas do canal de cálcio com efeitos inotrópicos negativos, como por exemplo, verapamil e diltiazem podem levar a um aumento destes efeitos, particularmente em pacientes com função ventricular comprometida e/ou anormalidades de condução sinoatrial ou atrioventricular. Isto pode resultar em hipotensão grave, bradicardia e insuficiência cardíaca. A terapia concomitante com diidropiridinas, por exemplo, nifedipino, pode aumentar o risco de hipotensão e pode ocorrer falência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca latente.

- A associação de glicosídeos digitálicos com betabloqueadores pode aumentar o tempo de condução atrioventricular.

- Os betabloqueadores podem exacerbar a hipertensão de rebote que pode ocorrer após a retirada da clonidina. Se estes fármacos estiverem sendo coadministrados, o betabloqueador deve ser administrado vários dias antes da retirada da clonidina. Se for necessário substituir o tratamento com clonidina por betabloqueador, a introdução do betabloqueador deve ser feita vários dias após a interrupção da administração de clonidina.
- O uso concomitante de agentes simpatomiméticos, por exemplo, adrenalina, pode neutralizar os efeitos dos betabloqueadores.
- O uso concomitante de inibidores da prostaglandina sintetase (por exemplo, ibuprofeno, indometacina) pode diminuir os efeitos hipotensores dos betabloqueadores.
- O atenolol deve ser administrado com cautela quando forem usados agentes anestésicos.
- O uso concomitante de amiodarona e um betabloqueador pode causar hipotensão, bradicardia e parada cardíaca.

Cronofarmacologia:

Dose de 50 a 100 mg, com um comprimido diário (o que facilita a adesão ao tratamento), alcançando efeito pleno em 1 a 2 semanas. Associação com terapia diurética possibilita a acentuação da queda de pressão. Se o paciente é idoso com função renal comprometida ou se apresenta insuficiência renal, a dose de administração depende do funcionamento renal avaliado pelo clearance de creatinina.

Mecanismo de Ação:

O atenolol é um bloqueador seletivo dos receptores beta-1 adrenérgicos (β_1 -seletivo). Isso significa que, em doses mais baixas, ele age principalmente nos receptores β_1 localizados principalmente no coração. Seu mecanismo de ação envolve:

- Bloqueio dos receptores β_1 no coração: As catecolaminas (como a adrenalina e a noradrenalina) normalmente se ligam a esses receptores, o que aumenta a frequência cardíaca, a força de contração do coração e a velocidade de condução atrioventricular. O atenolol bloqueia essa ligação.
- Diminuição da frequência cardíaca: Ao bloquear os receptores β_1 , o atenolol reduz a resposta do coração à estimulação simpática e às catecolaminas circulantes, resultando em uma frequência cardíaca mais lenta, tanto em repouso quanto durante o exercício.
- Redução da contratilidade miocárdica: O atenolol diminui a força com que o músculo cardíaco se contrai (efeito inotrópico negativo), reduzindo assim o débito cardíaco.

Diminuição da pressão arterial: A redução da frequência cardíaca e da contratilidade leva a uma diminuição do débito cardíaco, o que contribui para a redução da pressão arterial. Além disso, o atenolol pode diminuir a pressão arterial através de outros mecanismos, como a inibição da secreção de renina pelos rins.

Em doses mais altas, a seletividade do atenolol pelos receptores β_1 diminui, e ele pode começar a bloquear também os receptores β_2 , encontrados principalmente nos brônquios e vasos sanguíneos.

Farmacodinâmica:

O atenolol é um betabloqueador cardioseletivo, o que significa que em doses baixas, ele tem um efeito preferencial nos receptores β_1 do coração em comparação com os receptores β_2 nos pulmões e vasos sanguíneos. Essa seletividade não é absoluta e diminui com doses mais altas.

Os efeitos farmacológicos do atenolol incluem:

- Efeito anti-hipertensivo: Reduz a pressão arterial em repouso e durante o exercício.
- Efeito antianginoso: Diminui a demanda de oxigênio do coração, tornando-o útil no tratamento da angina.
- Efeito cardioprotetor: Reduz o risco de mortalidade cardiovascular em pacientes

após infarto do miocárdio.

- Redução da frequência cardíaca: Diminui a frequência cardíaca em repouso e durante o exercício.
- Inibição da taquicardia: Bloqueia o aumento da frequência cardíaca induzido por catecolaminas.

Devido à sua baixa lipossolubilidade, o atenolol tem menor probabilidade de atravessar a barreira hematoencefálica em comparação com betabloqueadores mais lipofílicos (como o propranolol), o que pode resultar em menos efeitos colaterais no sistema nervoso central.

Farmacocinética:

- Absorção: Cerca de 50-60% de uma dose oral de atenolol é absorvida no trato gastrointestinal. A absorção é rápida, mas incompleta. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas entre 2 e 4 horas após a administração oral. A biodisponibilidade é de aproximadamente 50%.
- Distribuição: O atenolol é distribuído na maioria dos tecidos e fluidos do corpo, exceto no cérebro e no líquido cefalorraquidiano (LCR) devido à sua baixa lipossolubilidade. A ligação às proteínas plasmáticas é baixa, variando de 5% a 15%.
- Metabolismo: O atenolol sofre metabolismo mínimo no fígado. A maior parte da droga é excretada inalterada.
- Eliminação: A principal via de eliminação é renal. Cerca de 40-50% da dose administrada é excretada inalterada na urina. O restante é excretado como droga inalterada e metabólitos nas fezes. A meia-vida de eliminação plasmática em pacientes com função renal normal é de 6 a 7 horas, mas aumenta em pacientes com insuficiência renal, exigindo ajuste de dose. A depuração do atenolol está diretamente relacionada à função renal. O atenolol pode ser removido por hemodiálise.

✿ Succinato de Metoprolol 50 mg

Interações:

- Inibidores da monoaminooxidase (IMAOs): Podem causar bradicardia ou hipotensão excessiva.
- Certos antidepressivos (ex.: fluoxetina, paroxetina, bupropiona, sertralina): Podem aumentar os níveis sanguíneos de metoprolol, potencialmente aumentando os efeitos colaterais, como pressão arterial baixa e frequência cardíaca lenta.
- Antipsicóticos (ex.: haloperidol, clorpromazina): Podem aumentar os níveis de metoprolol.
- Antiarrítmicos (ex.: quinidina, propafenona): Podem ter efeitos aditivos na frequência cardíaca e na pressão arterial.
- Certos bloqueadores dos canais de cálcio (ex.: verapamil, diltiazem): Podem aumentar o risco de bradicardia e hipotensão.
- Clonidina: Pode potencializar os efeitos hipotensores da pressão arterial e aumentar o risco de hipertensão de rebote após a descontinuação da clonidina.
- Digoxina: Pode aumentar o risco de bradicardia.
- Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs): Podem reduzir o efeito anti-hipertensivo do metoprolol.
- Descongestionantes (p. ex., pseudoefedrina, fenilefrina): Podem neutralizar o efeito do metoprolol aumentando a pressão arterial.
- Anti-histamínicos (p. ex., difenidramina): Podem aumentar o risco de efeitos colaterais do metoprolol.
- Álcool: Pode potencializar os efeitos hipotensores do metoprolol.
- Cafeína: Pode reduzir a eficácia do metoprolol.
- Certos medicamentos antifúngicos (p. ex., terbinafina).

- Certos medicamentos antirretrovirais (p. ex., ritonavir).
- Abiraterona: Pode aumentar os níveis de metoprolol.
- Medicamentos que afetam a enzima CYP2D6: O metoprolol é metabolizado por esta enzima, portanto, inibidores ou indutores podem afetar seus níveis.

Esta não é uma lista exaustiva e é crucial informar seu médico sobre todos os medicamentos que você está tomando.

Cronofarmacologia:

Alguns estudos sugerem que o horário de administração de betabloqueadores, incluindo o metoprolol, pode influenciar o controle da pressão arterial e os desfechos cardiovasculares devido aos ritmos circadianos no sistema cardiovascular. Por exemplo, algumas pesquisas indicam que a administração noturna de certos medicamentos anti-hipertensivos, incluindo alguns betabloqueadores, pode proporcionar melhor controle do pico de pressão arterial matinal, que está associado ao aumento de eventos cardiovasculares. No entanto, a significância clínica disso para o succinato de metoprolol especificamente e para todos os pacientes ainda está em evolução, e as diretrizes atuais se concentram principalmente na administração uma vez ao dia devido à sua formulação de liberação prolongada, sem recomendações específicas de horário baseadas na cronofarmacologia. Alguns estudos investigaram formulações de liberação modificada para tratar picos de pressão arterial matinais.

Mecanismo de Ação:

O metoprolol é um bloqueador seletivo dos receptores beta-1 adrenérgicos (cardiosseletivo). Seu mecanismo de ação envolve:

- **Bloqueio do Receptor Beta-1:** O metoprolol bloqueia principalmente os receptores beta-1 localizados principalmente no coração.
- **Redução da Frequência Cardíaca e Contratilidade:** Ao bloquear esses receptores, o metoprolol reduz os efeitos das catecolaminas (como adrenalina e noradrenalina) no coração, levando à diminuição da frequência cardíaca e da força de contração miocárdica (efeito inotrópico negativo).
- **Redução da Pressão Arterial:** A diminuição da frequência cardíaca e do débito cardíaco contribui para a redução da pressão arterial. O metoprolol também reduz a liberação de renina pelos rins.
- **Redução da Demanda de Oxigênio Miocárdico:** Ao diminuir a frequência cardíaca e reduzir a contratilidade, o metoprolol diminui a carga de trabalho do coração e sua demanda de oxigênio, o que é benéfico em condições como a angina. A formulação de liberação prolongada do succinato de metoprolol (Toprol XL) foi desenvolvida para proporcionar uma liberação controlada do fármaco ao longo de 24 horas, permitindo a administração uma vez ao dia e um bloqueio beta-1 mais consistente ao longo do dia, em comparação com o tartarato de metoprolol de liberação imediata.

Farmacocinética:

- **Absorção:** O metoprolol é rápida e quase completamente absorvido pelo trato gastrointestinal. No entanto, sofre um metabolismo de primeira passagem significativo no fígado, resultando em uma biodisponibilidade de cerca de 40% para o sal succinato. A formulação de liberação prolongada (succinato) proporciona uma absorção mais lenta e sustentada em comparação com as formulações de liberação imediata. Os alimentos não afetam significativamente a extensão da absorção. As concentrações plasmáticas máximas são geralmente atingidas em 6 a 12 horas para a formulação de liberação prolongada.
- **Distribuição:** O metoprolol é amplamente distribuído no organismo e atravessa a barreira hematoencefálica, embora sua lipofilicidade seja menor que a do propranolol. Cerca de 12% do metoprolol está ligado à albumina sérica. O volume de distribuição é de aproximadamente 3,2 L/kg.
- **Metabolismo:** O metoprolol é metabolizado principalmente no fígado pela enzima CYP2D6 do citocromo P450. O metabolismo está sujeito a polimorfismo genético, resultando em "metabolizadores fracos" e "metabolizadores extensos" com diferentes taxas de depuração do fármaco.

- **Eliminação:** Os metabólitos do metoprolol são principalmente pelos rins. Apenas uma pequena fração (menos de 5%) do metoprolol inalterado é excretada na urina. A meia-vida de eliminação do succinato de metoprolol é de aproximadamente 7 horas, mas pode ser maior em metabolizadores fracos.

Farmacodinâmica:

O metoprolol reduz a frequência cardíaca e a pressão arterial de forma dose-dependente. A formulação de liberação prolongada proporciona uma redução mais consistente da frequência cardíaca e da pressão arterial ao longo de 24 horas em comparação com as formulações de liberação imediata, com menor variabilidade pico-vale.

A redução da taquicardia induzida por exercício é um efeito farmacodinâmico bem estabelecido. O efeito máximo na redução da frequência cardíaca ocorre algumas horas após a administração oral do comprimido de liberação prolongada.

Os efeitos clínicos do metoprolol estão relacionados ao bloqueio do receptor beta-1, levando ao seu uso em hipertensão, angina de peito e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

14.3 Agentes Alfa e Beta Bloqueadores

✿ Carvedilol 3,125 mg & 6,25 mg & 12,5 mg & 25 mg

Interações:

O carvedilol pode interagir com vários outros medicamentos. Interações significativas incluem:

- Outros betabloqueadores: Aumento do risco de bradicardia e hipotensão. Evite o uso concomitante.
- Bloqueadores dos canais de cálcio (não di-hidropiridínicos, p. ex., verapamil, diltiazem): Aumento do risco de bradicardia, hipotensão e bloqueio AV. Monitore atentamente.
- Digoxina: Pode aumentar as concentrações séricas de digoxina e potencializar os efeitos bradicárdicos. Monitore os níveis de digoxina e a frequência cardíaca.
- Amiodarona: Aumento do risco de bradicardia, hipotensão e parada cardíaca.
- Clonidina: Aumento dos efeitos hipotensores e aumento do risco de hipertensão rebote após a suspensão da clonidina.
- Insulina e antidiabéticos orais: O carvedilol pode mascarar os sintomas de hipoglicemia e alterar o controle glicêmico. Monitore a glicemia atentamente.
- Rifampicina: Pode diminuir as concentrações plasmáticas de carvedilol, reduzindo sua eficácia.
- Cimetidina: Pode aumentar as concentrações plasmáticas de carvedilol.
- ISRS (ex.: fluoxetina, paroxetina) e outros inibidores da CYP2D6: Podem aumentar as concentrações plasmáticas de carvedilol.
- Alfa-1-bloqueadores (ex.: prazosina, terazosina): Aumento do risco de hipotensão ortostática.

Inibidores da MAO: Podem resultar em hipotensão e bradicardia significativas.

- AINEs: Podem reduzir os efeitos hipotensores do carvedilol e aumentar o risco de sangramento gastrointestinal.

Esta lista não é exaustiva e é crucial informar seu médico sobre todos os medicamentos que você está tomando.

Cronofarmacologia:

Evidências emergentes sugerem que o horário de administração do carvedilol pode afetar sua eficácia no controle da hipertensão, particularmente em relação ao pico matinal da pressão arterial. Alguns estudos indicam que a administração noturna de carvedilol pode ser mais eficaz na supressão desse pico matinal em comparação à administração matinal. Isso pode ser clinicamente relevante, visto que o pico matinal está associado ao aumento de eventos cardiovasculares. No entanto, as diretrizes clínicas atuais recomendam principalmente a administração duas vezes ao dia, sem recomendações específicas de horários com base na cronofarmacologia, e mais

pesquisas são necessárias para estabelecer diretrizes definitivas.

Mecanismo de Ação:

O carvedilol é um bloqueador de receptores adrenérgicos exclusivo com um mecanismo de ação duplo:

- **Bloqueio Não Seletivo do Receptor Beta-Adrenérgico (β_1 , β_2):** O enantiômero S(-) do carvedilol é o principal responsável por essa atividade. O bloqueio dos receptores beta no coração reduz a frequência cardíaca, a contratilidade e o débito cardíaco, diminuindo a pressão arterial e a demanda miocárdica de oxigênio. O bloqueio beta-2 também causa vasodilatação, mas também pode levar à broncoconstrição em indivíduos suscetíveis.
- **Bloqueio do Receptor Adrenérgico Alfa-1 (α_1):** Tanto os enantiômeros R(+) quanto S(-) possuem essa atividade. O bloqueio dos receptores alfa-1 nos vasos sanguíneos periféricos causa vasodilatação, o que contribui ainda mais para a redução da pressão arterial, diminuindo a resistência vascular periférica. Esse bloqueio alfa-1 também ajuda a neutralizar a vasoconstrição que pode ocorrer com o betabloqueio não seletivo.

Além disso, o carvedilol possui propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, que podem contribuir para seus efeitos benéficos em doenças cardiovasculares, particularmente na insuficiência cardíaca. Pode reduzir o estresse oxidativo e inibir a proliferação de células musculares lisas vasculares. O carvedilol também não costuma causar taquicardia reflexa devido aos seus efeitos combinados de bloqueio alfa e beta.

Farmacocinética:

- **Absorção:** O carvedilol é rápida e extensamente absorvido após administração oral, com picos de concentração plasmática ($T_{m\acute{a}x}$) ocorrendo em 1 a 2 horas. Sua biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 25 a 35% devido ao significativo metabolismo de primeira passagem. Alimentos retardam a taxa de absorção, mas não afetam a extensão da biodisponibilidade.
- **Distribuição:** O carvedilol é altamente lipofílico e possui um grande volume de distribuição (cerca de 115 L). Liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (98-99%). Pode atravessar a barreira hematoencefálica.
- **Metabolismo:** O carvedilol sofre extenso metabolismo hepático, principalmente por oxidação pelo CYP2D6 e, em menor extensão, pelo CYP2C9, sendo a glicuronidação uma via secundária. O enantiômero R(+) sofre metabolismo pré-sistêmico preferencial em comparação ao enantiômero S(-). Vários metabólitos são formados, alguns dos quais com atividade farmacológica (p. ex., o metabólito 4'-hidroxifenil), mas sua contribuição para o efeito geral é considerada menor. O carvedilol também é um inibidor da glicoproteína-P (P-gp).
- **Eliminação:** O carvedilol é eliminado principalmente pela bile e pelas fezes. Apenas cerca de 16% é excretado na urina, com menos de 2% como fármaco inalterado. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 7 a 10 horas, mas pode variar entre os indivíduos devido a polimorfismos genéticos no CYP2D6.

Farmacodinâmica:

A atividade alfa e betabloqueadora combinada do carvedilol resulta na redução da pressão arterial, da frequência cardíaca e da resistência vascular periférica. O bloqueio beta-1 reduz o débito cardíaco, enquanto o bloqueio alfa-1 causa vasodilatação, prevenindo a taquicardia reflexa. O equilíbrio desses efeitos contribui para sua eficácia na hipertensão e na insuficiência cardíaca. O enantiômero S(-) é mais potente como betabloqueador, enquanto ambos os enantiômeros contribuem igualmente para o bloqueio alfa-1. A formulação de liberação prolongada visa proporcionar um controle mais suave e consistente da pressão arterial e da frequência cardíaca ao longo de 24 horas com administração única diária.

14.4 Antagonistas da Angiotensina II Simples

✿ Losartana Potássica 50 mg

Interações:

A losartana pode interagir com vários outros medicamentos. Interações significativas incluem:

- Outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina (SRA): O uso com outros BRAs (bloqueadores dos receptores da angiotensina), inibidores da ECA (inibidores da enzima conversora da angiotensina) ou alisquireno aumenta o risco de hipotensão, hipercalemia e insuficiência renal, e geralmente não é recomendado.
- Diuréticos (especialmente diuréticos poupadores de potássio, como espironolactona, triantereno, amilorida): Podem aumentar o risco de hipercalemia.
- Suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio: Podem aumentar o risco de hipercalemia.

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), incluindo inibidores seletivos da • COX-2: Podem reduzir o efeito anti-hipertensivo da losartana e aumentar o risco de insuficiência renal.

- Lítio: Pode aumentar as concentrações séricas de lítio, potencialmente levando à toxicidade por lítio.
- Rifampicina: Pode diminuir as concentrações plasmáticas de losartana, reduzindo sua eficácia.
- Fluconazol, itraconazol: Podem aumentar os níveis de losartana.
- Cimetidina: Pode aumentar os níveis de losartana.

Esta não é uma lista exaustiva e é crucial informar seu médico sobre todos os medicamentos que você está tomando.

Cronofarmacologia:

Alguns estudos investigaram a cronofarmacologia da losartana, explorando se o horário de administração afeta sua eficácia no controle da pressão arterial ao longo do ciclo de 24 horas. Algumas pesquisas sugerem que a administração noturna pode proporcionar melhor controle da pressão arterial matinal, que é um período crítico para eventos cardiovasculares. No entanto, as diretrizes clínicas atuais geralmente recomendam a administração uma vez ao dia, sem instruções específicas de horário baseadas na cronofarmacologia, e mais pesquisas são necessárias para estabelecer recomendações definitivas.

Mecanismo de Ação:

A losartana é um bloqueador do receptor da angiotensina II (BRA). Seu mecanismo de ação envolve:

Bloqueio do receptor AT1: A losartana se liga seletivamente ao receptor de angiotensina II tipo 1 (AT1), encontrado em diversos tecidos, incluindo o músculo liso vascular e a glândula adrenal.

- Prevenção dos efeitos da angiotensina II: A angiotensina II é um potente vasoconstritor (estreita os vasos sanguíneos) e estimula a liberação de aldosterona (que faz com que o corpo retenha sódio e água, aumentando a pressão arterial). Ao bloquear o receptor AT1, a losartana previne essas ações da angiotensina II.
- Vasodilatação: Isso leva ao relaxamento dos vasos sanguíneos, resultando em pressão arterial mais baixa.
- Redução da liberação de aldosterona: Isso leva à diminuição da retenção de sódio e água, contribuindo ainda mais para a pressão arterial mais baixa.

A losartana não inibe a enzima conversora de angiotensina (ECA), a enzima que converte angiotensina I em angiotensina II, e, portanto, normalmente não causa a tosse seca persistente associada aos inibidores da ECA.

Farmacocinética:

- Absorção: A losartana é bem absorvida por via oral e sofre substancial metabolismo de primeira passagem no fígado. Sua biodisponibilidade sistêmica é de aproximadamente

33%. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas em 1 a 2 horas. Alimentos não têm efeito clinicamente significativo na absorção da losartana.

- **Distribuição:** A losartana apresenta alta ligação às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina (cerca de 99%). Seu volume de distribuição é moderado.
- **Metabolismo:** A losartana é metabolizada no fígado principalmente pelas enzimas do citocromo P450, principalmente CYP2C9 e, em menor extensão, CYP3A4, para formar um metabólito ativo do ácido carboxílico (E-3174) que é significativamente mais potente do que a própria losartana.
- **Eliminação:** Tanto a losartana quanto seu metabólito ativo são eliminados principalmente por excreção biliar nas fezes e na urina. A meia-vida terminal da losartana é de cerca de 2 horas, e a de seu metabólito ativo é de cerca de 6 a 9 horas.

Farmacodinâmica:

A losartana bloqueia os efeitos vasoconstritores e secretores de aldosterona da angiotensina II, levando à redução da pressão arterial. O efeito é resultado tanto da losartana quanto de seu metabólito ativo. A losartana reduz a pressão arterial sem afetar significativamente a frequência cardíaca. O efeito anti-hipertensivo completo pode levar de 3 a 6 semanas de terapia regular.

14.5 Antiadrenérgicos de Ação Central

✿ Metildopa 250 mg

Interações:

A metildopa pode interagir com vários outros medicamentos. Interações significativas incluem:

- **Inibidores da MAO:** Podem causar crise hipertensiva. O uso concomitante é contraindicado.
- Outros anti-hipertensivos:** Podem potencializar o efeito anti-hipertensivo, exigindo monitoramento cuidadoso e possíveis ajustes de dose de um ou ambos os medicamentos.
- **Anestésicos:** Pacientes em uso de metildopa podem necessitar de doses reduzidas de anestésicos. A hipotensão durante a anestesia geralmente pode ser controlada com vasopressores.
- **Lítio:** O uso concomitante pode aumentar os níveis de lítio, aumentando o risco de toxicidade por lítio. Monitore os níveis de lítio atentamente.
- **Suplementos de ferro (sulfato ferroso ou gluconato ferroso):** Podem diminuir a biodisponibilidade e a eficácia da metildopa. Separe a dosagem desses medicamentos o máximo possível.
- **Simpaticomiméticos (por exemplo, medicamentos de venda livre para resfriado e tosse, supressores de apetite):** Podem diminuir o efeito anti-hipertensivo da metildopa.
- **Antidepressivos tricíclicos:** Podem reduzir o efeito anti-hipertensivo da metildopa.
- **Álcool:** Pode ter efeitos hipotensores aditivos, aumentando a sonolência e a tontura.

A metildopa também pode interferir em certos exames laboratoriais, como ácido úrico urinário, creatinina sérica e catecolaminas urinárias, podendo levar a resultados falsamente elevados.

Cronofarmacologia:

Atualmente, há informações limitadas e não conclusivas sobre a cronofarmacologia da metildopa que alterariam significativamente seu regime posológico típico de duas ou três doses diárias. Alguns estudos sugerem que o horário de administração de medicamentos anti-hipertensivos pode influenciar o controle da pressão arterial ao longo do dia, mas recomendações específicas para metildopa com base nos ritmos circadianos não estão bem estabelecidas. O principal fator que orienta a dosagem de

metildopa é o controle adequado da pressão arterial ao longo do dia, considerando seu perfil farmacocinético.

Mecanismo de Ação:

A metildopa é um agente anti-hipertensivo simpatolítico de ação central. Seu mecanismo de ação envolve várias etapas:

- **Conversão em Alfa-Metilnorepinefrina:** A metildopa é transportada através da barreira hematoencefálica e metabolizada no sistema nervoso central (SNC) pela enzima L-aminoácido aromático descarboxilase (DOPA descarboxilase) em alfa-metildopamina, que é então metabolizada pela dopamina beta-hidroxilase em alfa-metilnorepinefrina.
 - **Agonismo Adrenérgico Alfa-2:** A alfa-metilnorepinefrina atua como agonista dos receptores adrenérgicos alfa-2 inibitórios centrais no tronco encefálico.
 - **Redução do Fluxo Simpático:** A estimulação desses receptores alfa-2 leva à diminuição do fluxo simpático do SNC para a periferia.
 - **Redução da Resistência Vascular Periférica:** A redução do fluxo simpático resulta em vasodilatação e diminuição da resistência periférica total, levando à redução da pressão arterial.
 - **Redução da Atividade da Renina:** A metildopa também pode reduzir a atividade da renina plasmática, contribuindo ainda mais para seu efeito anti-hipertensivo.
- Embora o mecanismo exato não esteja totalmente esclarecido, a via primária envolve seu metabolismo em alfa-metilnorepinefrina e a subsequente ativação dos receptores adrenérgicos alfa-2 centrais. A metildopa também causa uma redução líquida na concentração tecidual de serotonina, dopamina, norepinefrina e epinefrina. Reduz principalmente a pressão arterial em posição supina e, em menor grau, a pressão arterial em pé, com hipotensão postural sintomática infrequente. O débito cardíaco e o fluxo sanguíneo renal geralmente não são afetados significativamente.

Farmacocinética:

- **Absorção:** A absorção da metildopa oral é variável e incompleta, com uma biodisponibilidade média de cerca de 25%, variando de 8% a 62%. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas em 2 a 3 horas.
- **Distribuição:** A metildopa é lipossolúvel e atravessa a barreira hematoencefálica. Possui fraca ligação às proteínas plasmáticas. O volume aparente de distribuição varia de 0,19 a 0,32 L/kg, e o volume total de distribuição varia de 0,41 a 0,72 L/kg.
- **Metabolismo:** A metildopa é metabolizada em alfa-metilnorepinefrina (o metabólito ativo) e também extensivamente no fígado em seu conjugado sulfato.
- **Eliminação:** Aproximadamente dois terços do fármaco absorvido são excretados na urina como metildopa e seus metabólitos em 24 horas. A meia-vida de eliminação é relativamente curta, em torno de $1,8 \pm 0,2$ horas em indivíduos com função renal normal, mas é prolongada em pacientes com insuficiência renal, exigindo ajustes posológicos. O fármaco não absorvido é excretado inalterado nas fezes.

Farmacodinâmica:

Exerce seu efeito anti-hipertensivo primariamente através da sua metabolização em alfa-metilnoradrenalina no SNC, que atua como um agonista dos receptores alfa-2 adrenérgicos, resultando em uma redução do efluxo simpático e, consequentemente, na diminuição da resistência vascular periférica e da pressão arterial.

14.6 Antiarrítmicos de classe III

⌘ Cloridrato de Amiodarona 50 mg/mL injetável

Interações:

A amiodarona apresenta alto potencial para interações medicamentosas, afetando tanto seus próprios níveis quanto os níveis/efeitos de outros medicamentos. As principais interações incluem:

- Medicamentos que prolongam o intervalo QT: Aumento do risco de torsades de

pointes. Contraindicado ou não recomendado com medicamentos como certos antiarrítmicos (quinidina, procainamida, disopiramida, sotalol), alguns antibióticos (moxifloxacino, eritromicina), alguns antipsicóticos (haloperidol, pimozida) e antidepressivos tricíclicos.

- Betabloqueadores e certos bloqueadores dos canais de cálcio (verapamil, diltiazem): Aumento do risco de bradicardia, hipotensão e bloqueio AV. O uso concomitante pode ser contraindicado ou exigir extrema cautela.
- Digoxina: A amiodarona aumenta os níveis de digoxina, aumentando o risco de toxicidade. Reduzir a dose de digoxina em 50% ou monitorar os níveis de perto.
- Varfarina: A amiodarona aumenta significativamente o efeito anticoagulante, elevando o risco de sangramento. Monitorar o INR de perto e ajustar a dose de varfarina.
- Fenitoína: A amiodarona pode aumentar os níveis de fenitoína. Monitorar os níveis de fenitoína e ajustar a dose.

- Estatinas (sinvastatina, atorvastatina, lovastatina): Aumento do risco de miopatia e rabdomiólise. Usar com cautela e considerar doses menores de estatina.

Medicamentos metabolizados por CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 e glicoproteína P: A amiodarona inibe essas enzimas e transportadores, aumentando potencialmente os níveis de muitos medicamentos, incluindo ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, fentanil, lidocaína, sildenafil, midazolam e triazolam.

Medicamentos que diminuem os níveis de amiodarona: A rifampicina pode reduzir significativamente as concentrações de amiodarona.

Suco de toranja: Pode inibir o metabolismo da amiodarona, levando ao aumento dos níveis plasmáticos e a um maior risco de efeitos colaterais. Evite o suco de toranja.

Esta lista não é exaustiva, e uma revisão cuidadosa de um banco de dados de interações medicamentosas é essencial antes da coadministração de amiodarona com outros medicamentos.

Cronofarmacologia:

Atualmente, não há informações clinicamente significativas sobre a cronofarmacologia da amiodarona que exijam um horário específico de administração com base nos ritmos circadianos. A longa meia-vida e a farmacocinética complexa da amiodarona significam que seus efeitos são sustentados independentemente do horário da administração. A dosagem é determinada principalmente pela necessidade de atingir níveis terapêuticos e controlar os potenciais efeitos colaterais.

Mecanismo de Ação:

A amiodarona é um agente antiarrítmico único, classificado como fármaco de Classe III, mas que também apresenta propriedades de todas as quatro classes da Vaughan Williams:

- Classe III (Bloqueio dos Canais de Potássio): A amiodarona bloqueia principalmente os canais de potássio, prolongando a duração do potencial de ação e o período refratário efetivo nos tecidos cardíacos. Este é o seu principal mecanismo antiarrítmico.
- Classe I (Bloqueio dos Canais de Sódio): Também bloqueia os canais de sódio, particularmente em frequências cardíacas rápidas, contribuindo para a desaceleração da condução.
- Classe II (Bloqueio Beta-Adrenérgico): A amiodarona possui atividade antissimpática não competitiva, bloqueando os receptores beta-adrenérgicos, o que reduz a frequência cardíaca e a contratilidade.
- Classe IV (Bloqueio dos Canais de Cálcio): Também bloqueia os canais de cálcio, particularmente nos nódulos SA e AV, contribuindo para a desaceleração da frequência cardíaca e da condução nodal AV.

Além disso, a amiodarona possui efeitos antianginosos e vasodilatadores, provavelmente devido às suas ações bloqueadoras alfa e beta-adrenérgicas e aos seus efeitos diretos na musculatura lisa vascular. Também possui propriedades

antioxidantes e antifibróticas que podem contribuir para seus efeitos a longo prazo. A amiodarona também contém iodo e pode afetar a função tireoidiana.

Farmacocinética:

- **Absorção:** A amiodarona apresenta biodisponibilidade oral variável (20-80%) devido à absorção incompleta e ao metabolismo de primeira passagem. A administração intravenosa (formulação de 50 mg/mL) ignora o metabolismo de primeira passagem e proporciona um início de ação mais previsível e rápido para arritmias agudas.
- **Distribuição:** A amiodarona é altamente lipofílica e possui um volume de distribuição muito grande, acumulando-se extensivamente em vários tecidos, incluindo gordura, fígado, pulmões e baço. Apresenta alta ligação às proteínas plasmáticas (96%).
- **Metabolismo:** A amiodarona é metabolizada no fígado principalmente pelo CYP3A4 e, em menor extensão, pelo CYP2C9. Seu principal metabólito, a desetilamiodarona (DEA), também é farmacologicamente ativo e possui meia-vida longa, semelhante à do fármaco original.
- **Eliminação:** A amiodarona possui meia-vida de eliminação excepcionalmente longa e variável, variando de 20 a 100 dias (média em torno de 50 dias), devido à sua liberação lenta dos tecidos. A eliminação é principalmente hepática, via excreção biliar nas fezes; a excreção renal é mínima.

Farmacodinâmica:

A complexa farmacodinâmica da amiodarona resulta em um amplo espectro de atividade antiarrítmica, eficaz contra arritmias supraventriculares e ventriculares. Seus efeitos no ECG incluem prolongamento do intervalo QT, alterações na onda T e o possível desenvolvimento de ondas U. O início de ação varia dependendo.

✿ Cloridrato de Amiodarona 200 mg

Interações:

As interações medicamentosas para a Amiodarona 200 mg (oral) são idênticas às descritas para a formulação de Cloridrato de Amiodarona 50 mg/mL (intravenosa). A amiodarona, independentemente da via de administração, afeta significativamente e é afetada por vários outros medicamentos devido à sua potente inibição das enzimas do citocromo P450 (CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6) e da glicoproteína P (P-gp).

As principais interações permanecem:

Medicamentos que prolongam o intervalo QT: Aumento do risco de torsades de pointes.

Betabloqueadores e certos bloqueadores dos canais de cálcio (verapamil, diltiazem): Aumento do risco de bradicardia, hipotensão e bloqueio AV.

- Digoxina: Aumento dos níveis de digoxina.
- Varfarina: Aumento significativo do efeito anticoagulante.
- Fenitoína: Aumento dos níveis de fenitoína.
- Estatinas (sinvastatina, atorvastatina, lovastatina): Aumento do risco de miopatia e rabdomiólise.

Medicamentos metabolizados por enzimas CYP e P-gp: Aumento dos níveis de muitos medicamentos coadministrados.

Medicamentos que diminuem os níveis de amiodarona (p. ex., rifampicina).

Suco de toranja: Aumento dos níveis de amiodarona.

Cronofarmacologia:

Assim como com a formulação intravenosa, não há informações clinicamente significativas sobre a cronofarmacologia da amiodarona oral (200 mg) que exigiriam um horário específico de administração com base nos ritmos circadianos. A longa meia-vida e a complexa farmacocinética da amiodarona dominam seu esquema posológico, que normalmente é administrado uma vez ao dia após uma fase de

ataque, sem recomendações específicas de horário para eficácia ideal.

Mecanismo de Ação:

O mecanismo de ação da Amiodarona 200 mg (oral) é idêntico ao da formulação intravenosa:

- Classe III (Bloqueio dos Canais de Potássio): Prolonga a duração do potencial de ação e o período refratário efetivo.
- Classe I (Bloqueio dos Canais de Sódio): Retarda a condução, particularmente em frequências cardíacas elevadas.
- Classe II (Bloqueio Beta-Adrenérgico): Atividade antissimpática não competitiva, reduzindo a frequência cardíaca e a contratilidade.
- Classe IV (Bloqueio dos Canais de Cálcio): Retarda a condução dos nodos SA e AV.

Também apresenta propriedades antianginosas, vasodilatadoras, antioxidantes e antifibróticas, e afeta a função tireoidiana devido ao seu teor de iodo.

Farmacocinética:

A farmacocinética da amiodarona oral 200 mg difere da formulação intravenosa principalmente na fase de absorção:

- Absorção: A amiodarona oral apresenta absorção variável e lenta, com biodisponibilidade variando de 20% a 80%. O tempo para atingir as concentrações plasmáticas máximas ($T_{m\acute{a}x}$) após uma dose oral única pode ser de várias horas (tipicamente de 3 a 7 horas), mas as concentrações em estado de equilíbrio, clinicamente relevantes para seu efeito antiarrítmico, são alcançadas muito lentamente, frequentemente levando semanas a meses devido à sua longa meia-vida e acúmulo nos tecidos. A taxa e a extensão da absorção podem ser influenciadas por fatores como a ingestão alimentar.
- Distribuição: Semelhante à formulação intravenosa, a amiodarona oral é altamente lipofílica, possui grande volume de distribuição e alta ligação às proteínas plasmáticas (96%). Acumula-se extensivamente em vários tecidos.
- Metabolismo: O metabolismo hepático via CYP3A4 e CYP2C9 para o metabólito ativo desetilamiodarona (DEA) permanece o mesmo.

Eliminação: A meia-vida de eliminação excepcionalmente longa e variável (20-100 dias), devido à liberação lenta dos tecidos e à eliminação principalmente hepática via excreção biliar nas fezes, também é consistente entre as formulações orais e intravenosas. A excreção renal é mínima.

Farmacodinâmica:

Os efeitos farmacodinâmicos da amiodarona 200 mg oral são os mesmos da formulação intravenosa, mas o início de ação é muito mais lento devido às fases de absorção e distribuição. Os efeitos antiarrítmicos desenvolvem-se gradualmente ao longo de dias a semanas, e um regime de dose de ataque é normalmente utilizado para atingir concentrações terapêuticas mais rapidamente. As alterações no ECG (prolongamento do intervalo QT, alterações na onda T, possíveis ondas U) também são observadas com a administração oral. Devido à longa meia-vida, os efeitos persistem por um período prolongado após a descontinuação.

14.7 Bloqueadores Seletivos dos Canais de Cálcio

✿ Besilato de Anlodipino 5mg

Interações:

- Outros medicamentos anti-hipertensivos (por exemplo, inibidores da ECA, BRAs, betabloqueadores, diuréticos): Podem levar a efeitos hipotensores aditivos, aumentando o risco de tonturas e desmaios.
- Certos antifúngicos (por exemplo, cetoconazol, itraconazol): Podem aumentar os níveis sanguíneos de amlodipina, aumentando potencialmente o risco de efeitos colaterais.
- Certos antibióticos (por exemplo, claritromicina, eritromicina, rifampicina): Podem

aumentar ou diminuir os níveis de amlodipina dependendo do antibiótico.

- Sinvastatina e Lovastatina: A anlodipina pode aumentar os níveis sanguíneos dessas estatinas, aumentando potencialmente o risco de efeitos colaterais relacionados aos músculos. Doses mais baixas de sinvastatina são geralmente recomendadas.
- Ciclosporina e Tacrolimus: A amlodipina pode aumentar os níveis sanguíneos desses imunossupressores, aumentando o risco de seus efeitos colaterais.
- Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs): Podem reduzir o efeito anti-hipertensivo da amlodipina.
- Lítio: Pode aumentar o risco de efeitos colaterais da amlodipina.
- Sildenafil e outros inibidores da PDE5: Podem aumentar o risco de pressão arterial baixa.
- Álcool: Pode potencializar os efeitos hipotensores da amlodipina.

Esta não é uma lista exaustiva e é crucial informar seu médico sobre todos os medicamentos que você está tomando.

Cronofarmacologia:

Alguns estudos sugerem que o horário da administração da amlodipina pode afetar o controle da pressão arterial devido aos ritmos circadianos. Algumas pesquisas indicam que a administração noturna pode proporcionar melhor controle da pressão arterial noturna e matinal em alguns indivíduos. No entanto, as diretrizes clínicas atuais geralmente recomendam a administração uma vez ao dia, sem instruções específicas sobre o horário, e mais pesquisas são necessárias para estabelecer recomendações definitivas.

Mecanismo de Ação:

A anlodipina é um bloqueador dos canais de cálcio di-hidropiridínico. Seu mecanismo de ação envolve:

Inibição do Influxo de Íons de Cálcio: A anlodipina bloqueia o influxo transmembrana de íons de cálcio através dos canais de cálcio tipo L dependentes de voltagem no músculo liso cardíaco e vascular.

- **Vasodilatação:** O principal efeito na redução da pressão arterial se deve ao relaxamento do músculo liso vascular nas arteríolas periféricas, levando à redução da resistência vascular periférica.
- **Vasodilatação Coronária:** A anlodipina também dilata as artérias coronárias, tanto normais quanto estenóticas, o que aumenta o suprimento de oxigênio ao miocárdio em pacientes com angina vasoespástica (angina de Prinzmetal ou variante).
- **Redução da Carga Cardíaca:** Ao reduzir a resistência vascular periférica, o anlodipino reduz a pós-carga, diminuindo assim a demanda de oxigênio do miocárdio e a carga de trabalho no coração.

O anlodipino tem um efeito maior nas células musculares lisas vasculares do que nas células musculares cardíacas. Embora estudos in vitro tenham demonstrado efeitos inotrópicos negativos, estes não foram observados em animais intactos em doses terapêuticas.

Farmacocinética:

- **Absorção:** O anlodipino é bem absorvido após administração oral, com picos de concentração plasmática ocorrendo entre 6 e 12 horas. A biodisponibilidade absoluta é estimada entre 64% e 90% e não é alterada por alimentos.
- **Distribuição:** O anlodipino liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (cerca de 93%). Possui um grande volume de distribuição.
- **Metabolismo:** O anlodipino é extensamente metabolizado no fígado em metabólitos inativos. O citocromo P450 CYP3A4 é a principal enzima envolvida em seu metabolismo.
- **Eliminação:** A eliminação plasmática é bifásica, com meia-vida de eliminação terminal de cerca de 30 a 50 horas. Os níveis plasmáticos em estado de equilíbrio são atingidos após 7 a 8 dias de administração diária consecutiva. Aproximadamente 10% do composto original e 60% dos metabólitos são excretados na urina. A

farmacocinética do anlodipino não é significativamente influenciada pela insuficiência renal. No entanto, em pacientes com insuficiência hepática, a meia-vida de eliminação é prolongada.

Farmacodinâmica:

O anlodipino produz um início gradual de efeito. Em pacientes hipertensos, doses terapêuticas de anlodipino resultam em vasodilatação e redução da pressão arterial tanto em decúbito dorsal quanto em pé ao longo do intervalo de 24 horas entre as doses. A diminuição da pressão arterial geralmente não está associada a uma alteração clinicamente significativa na frequência cardíaca. Em pacientes com angina, o anlodipino reduz a frequência das crises de angina e aumenta a tolerância ao exercício. Após a descontinuação, a pressão arterial retorna gradualmente ao valor basal ao longo de 7 a 10 dias, sem evidência de hipertensão de rebote.

✿ Cloridrato de Verapamil 80 mg

Interações:

O verapamil apresenta um número significativo de interações medicamentosas. É um substrato e inibidor da enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e um inibidor da glicoproteína P (P-gp), levando a potenciais alterações na farmacocinética de muitos medicamentos coadministrados.

- Interações significativas incluem: Medicamentos que afetam a condução e o ritmo cardíacos: Aumento do risco de bradicardia, bloqueio atrioventricular (AV) e insuficiência cardíaca com betabloqueadores (p. ex., metoprolol, atenolol, propranolol), digoxina, amiodarona, quinidina, disopiramida, flecainida e sotalol. Algumas combinações podem ser contraindicadas.
- Outros agentes anti-hipertensivos: Efeitos hipotensores aditivos. Monitore a pressão arterial atentamente.
- Inibidores do CYP3A4 (p. ex., eritromicina, claritromicina, cetoconazol, itraconazol, ritonavir, suco de toranja): Podem aumentar as concentrações plasmáticas de verapamil, potencialmente levando ao aumento de efeitos colaterais como hipotensão, bradicardia e bloqueio AV. O suco de toranja deve ser evitado.
- Indutores do CYP3A4 (p. ex., rifampicina, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, erva de São João): Podem diminuir as concentrações plasmáticas de verapamil, potencialmente reduzindo sua eficácia.
- Estatinas (p. ex., sinvastatina, lovastatina, atorvastatina): Aumento do risco de miopatia e rabdomiólise, particularmente com doses mais altas. Doses menores de estatina podem ser necessárias.
- Lítio: Pode aumentar os níveis séricos de lítio, levando à neurotoxicidade. Monitore os níveis de lítio.
- Ciclosporina e Tacrolimo: O verapamil pode aumentar os níveis séricos desses imunossupressores, aumentando o risco de nefrotoxicidade e outros efeitos colaterais. Monitore os níveis do medicamento.
- Álcool: Pode ter efeitos hipotensores aditivos e aumentar a tontura.
- Teofilina: O verapamil pode aumentar os níveis de teofilina. Monitore os níveis de teofilina.
- Bloqueadores neuromusculares: O verapamil pode potencializar os efeitos dos bloqueadores neuromusculares.

Esta não é uma lista exaustiva e é crucial informar seu médico sobre todos os medicamentos que você está tomando.

Cronofarmacologia:

Algumas pesquisas sugerem que a farmacocinética e a farmacodinâmica do verapamil podem apresentar variações circadianas. Estudos demonstraram que a área sob a curva de concentração plasmática-tempo (AUC) e o tempo até o pico de concentração (T_{máx}) do verapamil de liberação prolongada podem ser maiores após a administração noturna em comparação com a administração matinal.

Além disso, sistemas de liberação cronoterapêutica para verapamil (por exemplo, Verelan

PM, Covera-HS) foram desenvolvidos para liberar o fármaco de forma a complementar o padrão circadiano da pressão arterial, tipicamente com concentrações máximas pela manhã, quando a pressão arterial tende a aumentar. Essas formulações são projetadas para administração ao deitar.

No entanto, para verapamil 80 mg de liberação imediata, as diretrizes de prescrição atuais geralmente não incluem recomendações específicas para o horário do dia com base na cronofarmacologia. A frequência da administração (geralmente duas ou três vezes ao dia) é o principal fator para manter níveis terapêuticos consistentes.

Mecanismo de Ação:

O verapamil é um bloqueador dos canais de cálcio não di-hidropiridínico (antiarrítmico de classe IV). Seu mecanismo de ação envolve:

- **Inibição do Influxo de Íons de Cálcio:** O verapamil bloqueia o influxo transmembrana de íons de cálcio através dos canais de cálcio do tipo L dependentes de voltagem nas células musculares lisas cardíacas e vasculares.
- **Efeitos no Coração - Desaceleração da Condução dos Nodos SA e AV:**
- O verapamil desacelera a condução do impulso elétrico através dos nodos sinoatrial (SA) e atrioventricular (AV). Esta é a base do seu efeito antiarrítmico em taquicardias supraventriculares.
- **Redução da Frequência Cardíaca:** Ao desacelerar a ativação do nodo SA, o verapamil pode reduzir a frequência cardíaca.
- **Redução da Contratilidade Miocárdica (Efeito Inotrópico Negativo):** O verapamil reduz a força de contração do músculo cardíaco.

Efeitos no Músculo Liso Vascular:

- **Vasodilatação:** Ao bloquear o influxo de cálcio no músculo liso vascular, o verapamil causa relaxamento das arteríolas, levando à diminuição da resistência vascular periférica e à redução da pressão arterial.
- **Vasodilatação Coronária:** O verapamil também dilata as artérias coronárias, aumentando o suprimento de oxigênio ao miocárdio, o que é benéfico na angina.

Farmacocinética:

- **Absorção:** O verapamil é rápida e bem absorvido por via oral, com cerca de 90% da dose absorvida. No entanto, sofre um metabolismo de primeira passagem significativo no fígado, resultando em uma biodisponibilidade de apenas 20-35%. As concentrações plasmáticas máximas são geralmente atingidas em 1-2 horas para a formulação de liberação imediata.
- **Distribuição:** O verapamil é amplamente distribuído e cerca de 90% está ligado às proteínas plasmáticas. Atravessa a placenta.
- **Metabolismo:** O verapamil é extensivamente metabolizado no fígado pelas enzimas do citocromo P450, principalmente CYP3A4, em vários metabólitos. O norverapamil é o principal metabólito ativo, com cerca de 20% da atividade do fármaco original.
- **Eliminação:** Aproximadamente 70% de uma dose administrada é excretada na urina como metabólitos, com apenas cerca de 3-4% excretados como fármaco inalterado. Cerca de 16% são excretados nas fezes. A meia-vida de eliminação do verapamil é tipicamente de 3 a 7 horas, mas pode ser prolongada com doses repetidas.

Farmacodinâmica:

Os efeitos farmacodinâmicos do verapamil incluem redução da frequência cardíaca, desaceleração da condução AV, diminuição da contratilidade miocárdica e vasodilatação. Esses efeitos contribuem para seus usos terapêuticos em hipertensão, angina e arritmias supraventriculares. O início de ação do verapamil de liberação imediata ocorre tipicamente em 1 a 2 horas, com efeitos hipotensores e antiarrítmicos. A duração do efeito é geralmente em torno de 6 a 8 horas, necessitando de múltiplas doses diárias. O intervalo PR no ECG é prolongado devido à condução AV lenta.

14.8 Glicosídeos Digitálicos

✿ Digoxina 0,25 mg

Interações:

A digoxina tem um índice terapêutico estreito e é propensa a inúmeras interações medicamentosas, o que pode aumentar o risco de toxicidade ou reduzir sua eficácia. As principais interações incluem:

- Medicamentos que afetam os níveis de potássio: Hipocalemia (baixo nível de potássio) aumenta os efeitos da digoxina e o risco de toxicidade. Isso pode ocorrer com diuréticos (especialmente de alça e tiazídicos), corticosteroides e anfotericina B. Por outro lado, a hipercalemia (alto nível de potássio) pode reduzir a eficácia da digoxina. Diuréticos poupadores de potássio podem aumentar os níveis de digoxina.

Antiarrítmicos:

- Amiodarona, propafenona, quinidina: Aumentam significativamente os níveis séricos de digoxina, exigindo uma redução na dose de digoxina (geralmente em 50%).
- Dronedarona, sotalol, dofetilida: Podem aumentar os níveis de digoxina e o risco de arritmias.
- Bloqueadores dos canais de cálcio (verapamil, diltiazem): Aumentam os níveis séricos de digoxina e podem ter efeitos aditivos na frequência cardíaca e na condução AV.
- Antibióticos macrolídeos (eritromicina, claritromicina): Podem aumentar significativamente os níveis de digoxina.
- Tetraciclina e outros antibióticos: Podem aumentar a absorção de digoxina em alguns pacientes.
- Inibidores da bomba de prótons (IBPs): Alguns IBPs (p. ex., omeprazol) podem aumentar os níveis de digoxina.
- Antiácidos e adsorventes (p. ex., caulim-pectina, sucralfato): Podem diminuir a absorção de digoxina. Horários de administração separados.
- Laxantes (uso crônico): Podem levar à perda de potássio e aumentar o risco de toxicidade por digoxina.

Espironolactona: Pode aumentar os níveis de digoxina e interferir nos ensaios de digoxina.

- Metoclopramida: Pode diminuir a absorção de digoxina.

Rifampicina: Pode diminuir os níveis de digoxina induzindo seu metabolismo.

- Erva-de-São-João: Pode diminuir os níveis de digoxina.
- Remédios fitoterápicos: Espinheiro-branco, alcaçuz e ginseng siberiano podem interagir com a digoxina.

Esta não é uma lista exaustiva e é crucial informar seu médico sobre todos os medicamentos e suplementos que você está tomando.

Cronofarmacologia:

Estudos sobre a cronofarmacologia da digoxina demonstraram algumas evidências de efeitos dependentes do tempo em sua farmacocinética. Por exemplo, alguns estudos sugerem que a absorção e a eliminação da digoxina podem variar dependendo do horário da administração. Um estudo encontrou uma área sob a curva de concentração plasmática-tempo (AUC) maior quando a digoxina foi administrada pela manhã em comparação com a noite em pacientes idosos. No entanto, esses achados não se traduziram consistentemente em recomendações clínicas específicas para o momento da administração da digoxina nas diretrizes padrão. O foco principal continua sendo a individualização da dose com base em fatores do paciente, função renal e monitoramento terapêutico do medicamento.

Mecanismo de Ação:

A digoxina é um glicosídeo cardíaco com duas ações farmacológicas principais:

- Efeito Inotrópico Positivo (Aumento da Contratilidade): A digoxina inibe a bomba de sódio-potássio ATPase (Na^+/K^+ ATPase) nas células miocárdicas. Essa inibição leva a um aumento na concentração intracelular de sódio. O aumento do sódio intracelular reduz

a atividade do trocador sódio-cálcio, resultando no acúmulo de cálcio intracelular. O aumento do cálcio aumenta a interação da actina e da miosina, levando a uma maior força de contração cardíaca (inotropia positiva). Esse efeito melhora o débito cardíaco na insuficiência cardíaca.

- **Efeito Cronotrópico Negativo (Redução da Frequência Cardíaca):** A digoxina aumenta o tônus vagal (atividade parassimpática) e reduz a atividade simpática no sistema nervoso autônomo. Isso afeta principalmente os nódulos sinoatrial (SA) e atrioventricular (AV):
- **Nódulo SA:** O aumento do tônus vagal diminui a frequência de disparo do nódulo SA, levando à diminuição da frequência cardíaca (cronotropia negativa).
- **Nódulo AV:** O aumento do tônus vagal diminui a condução através do nódulo AV e prolonga seu período refratário. Isso é benéfico no controle da frequência ventricular na fibrilação atrial e no flutter atrial.

Farmacocinética:

- **Absorção:** A digoxina é absorvida por via oral, principalmente no intestino delgado. A biodisponibilidade varia dependendo da formulação (comprimidos: 70-80%, cápsulas líquidas: quase 100%). A absorção pode ser afetada por alimentos (alto teor de fibras pode diminuir a absorção) e pela motilidade gastrointestinal.
- **Distribuição:** A digoxina é amplamente distribuída pelos tecidos corporais, com um volume de distribuição relativamente pequeno (5-10 L/kg) em relação à massa corporal magra. Possui baixa ligação às proteínas plasmáticas (20-30%). A digoxina atravessa a placenta e está presente no leite materno.
- **Metabolismo:** Uma pequena porcentagem de digoxina (10-20%) sofre metabolismo hepático por conjugação. A maior parte da digoxina é eliminada inalterada. Bactérias intestinais também podem metabolizar a digoxina em alguns indivíduos, reduzindo sua absorção.
- **Eliminação:** A principal via de eliminação é a excreção renal da digoxina inalterada por filtração glomerular e secreção tubular ativa. A meia-vida de eliminação é longa, variando de 36 a 48 horas em pacientes com função renal normal e é prolongada em pacientes com insuficiência renal, exigindo ajustes de dose. A depuração da digoxina é diretamente proporcional à depuração da creatinina.

Farmacodinâmica:

Os efeitos farmacodinâmicos da digoxina correlacionam-se com sua concentração sérica e no tecido cardíaco.

- **Efeito inotrópico:** Provoca aumento do débito cardíaco, diminuição das pressões de enchimento ventricular e melhora da tolerância ao exercício em pacientes com insuficiência cardíaca.
- **Efeito cronotrópico:** Resulta em frequência cardíaca mais lenta, particularmente útil no controle de frequências ventriculares rápidas em arritmias supraventriculares, como a fibrilação atrial.
- **Alterações no ECG:** Doses terapêuticas podem causar prolongamento do intervalo PR, depressão do segmento ST (aparência "escavada") e alterações na onda T.
- **Índice terapêutico estreito:** a diferença entre as concentrações terapêuticas e tóxicas é pequena, necessitando de titulação cuidadosa da dose e monitoramento dos níveis séricos de digoxina, especialmente em pacientes com fatores de risco para toxicidade (por exemplo, insuficiência renal, desequilíbrios eletrolíticos, interações medicamentosas).

14.9 Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina

✿ Captopril 25 mg

Interações:

O captopril apresenta inúmeras interações medicamentosas. As mais significativas incluem:

- Outros inibidores da ECA ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs):

Aumento do risco de hipotensão, hipercalemia e insuficiência renal. Evite a combinação.

- Alisqureno: Aumento do risco de hipotensão, hipercalemia e insuficiência renal, especialmente em pacientes com diabetes ou insuficiência renal. Evite a combinação.

- Diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, espironolactona, amilorida, triantereno) e suplementos de potássio: Aumento do risco de hipercalemia. Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), incluindo inibidores da COX-2: Podem reduzir o efeito anti-hipertensivo do captopril e aumentar o risco de insuficiência renal.

- Lítio: Pode aumentar os níveis séricos de lítio, levando à toxicidade por lítio. Monitore os níveis de lítio.

- Diuréticos (especialmente diuréticos tiazídicos): Podem causar hipotensão excessiva, particularmente no início da terapia com captopril.

- Alopurinol: Aumento do risco de reações de hipersensibilidade.

Procainamida: Aumento do risco de neutropenia.

Imunossupressores (p. ex., azatioprina): Aumento do risco de neutropenia ou outras reações hematológicas.

- Trimetoprima: Aumento do risco de hipercalemia.

Inibidores de mTOR (p. ex., sirolimus, everolimus, temsirolimus): Aumento do risco de angioedema.

O captopril deve ser tomado com o estômago vazio, pelo menos uma hora antes das refeições, pois os alimentos diminuem sua absorção.

Cronofarmacologia:

Estudos sobre a cronofarmacologia dos inibidores da ECA, incluindo o captopril, mostraram alguns achados interessantes, mas estes ainda não se traduziram em diretrizes de prática clínica padrão para seu uso. Algumas pesquisas sugerem que o horário de administração do inibidor da ECA (manhã vs. noite) pode afetar o perfil pressórico de 24 horas. A administração noturna de alguns inibidores da ECA de ação prolongada demonstrou, em alguns estudos, produzir uma redução mais pronunciada da pressão arterial noturna.

No entanto, para o captopril de ação curta, tipicamente administrado várias vezes ao dia, recomendações específicas para o horário do dia baseadas na cronofarmacologia não são rotineiramente feitas. O esquema posológico é determinado principalmente por sua meia-vida relativamente curta e pela necessidade de manter um controle adequado da pressão arterial ao longo do dia. Alguns estudos investigaram a cronofarmacologia do captopril em combinação com hidroclorotiazida, com resultados mistos quanto à superioridade da administração matinal versus noturna no perfil pressórico de 24 horas.

Mecanismo de Ação:

O captopril é um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA). Seu mecanismo de ação primário envolve a inibição da ECA, uma enzima que desempenha um papel crucial no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). O SRAA é um sistema hormonal que regula a pressão arterial e o equilíbrio hídrico. O captopril atua por meio de:

- Inibição da ECA: O captopril inibe competitivamente a ECA, impedindo a conversão da angiotensina I em angiotensina II. A angiotensina II é um potente vasoconstritor (substância que estreita os vasos sanguíneos) e também estimula a liberação de aldosterona.

Redução dos Níveis de Angiotensina II: Ao bloquear a ECA, o captopril reduz os níveis de angiotensina II no sangue. Isso leva a:

- Vasodilatação: A redução da angiotensina II resulta no relaxamento dos vasos sanguíneos, diminuindo a resistência vascular periférica e a pressão arterial.

- Redução da Secreção de Aldosterona: Níveis mais baixos de angiotensina II levam à redução da liberação de aldosterona pelas glândulas suprarrenais. A aldosterona

faz com que os rins retenham sódio e água, portanto, sua redução promove a excreção de sódio e água, reduzindo ainda mais a pressão arterial.

- **Aumento dos Níveis de Bradicinina:** A ECA também está envolvida na degradação da bradicinina, um vasodilatador. Ao inibir a ECA, o captopril reduz a degradação da bradicinina, levando ao aumento dos níveis de bradicinina. Isso contribui para a vasodilatação e também pode desempenhar um papel na tosse associada aos inibidores da ECA.

Farmacocinética:

- **Absorção:** O captopril é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal após administração oral. No entanto, sua biodisponibilidade é reduzida em aproximadamente 30-40% na presença de alimentos. As concentrações plasmáticas máximas são geralmente atingidas em 1 hora.
- **Distribuição:** O captopril tem uma ligação às proteínas plasmáticas de cerca de 25-30%. Seu volume de distribuição é de aproximadamente 0,8 L/kg.
- **Metabolismo:** O captopril é parcialmente metabolizado no fígado, mas uma porção significativa é excretada inalterada. Seus metabólitos incluem um dímero dissulfeto e dissulfeto de captopril-cisteína, que pode sofrer interconversão reversível.
- **Eliminação:** A meia-vida de eliminação do captopril é relativamente curta, tipicamente em torno de 2 horas em indivíduos com função renal normal. Aproximadamente 50% da dose absorvida é excretada na urina como fármaco inalterado e metabólitos em 24 horas. Ajustes posológicos são necessários em pacientes com insuficiência renal, pois a eliminação do captopril é reduzida. O captopril pode ser removido por hemodiálise.

Farmacodinâmica:

Os efeitos farmacodinâmicos do captopril estão principalmente relacionados à inibição da ECA, levando à redução da pressão arterial e a efeitos benéficos na insuficiência cardíaca e na nefropatia diabética. O início do seu efeito anti-hipertensivo ocorre geralmente em 15 a 60 minutos, com o pico de ação ocorrendo em 1 a 2 horas. A duração da ação é relativamente curta, necessitando de múltiplas doses diárias para o controle sustentado da pressão arterial. O captopril também pode melhorar o débito cardíaco e reduzir a pressão de enchimento ventricular esquerdo em pacientes com insuficiência cardíaca. Na nefropatia diabética, pode ajudar a reduzir a proteinúria e retardar a progressão da lesão renal.

✿ Maleato de Enalapril 10 mg & 20mg

Interações:

O enalapril pode interagir com vários outros medicamentos. Interações significativas incluem:

- **Outros inibidores da ECA ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs):** Aumento do risco de hipotensão, hipercalemia e insuficiência renal. Evite a combinação.
- **Alisquireno:** Aumento do risco de hipotensão, hipercalemia e insuficiência renal, especialmente em pacientes com diabetes ou insuficiência renal. Evite a combinação.
- **Diuréticos poupadores de potássio (p. ex., espironolactona, amilorida, triantereno) e suplementos de potássio:** Aumento do risco de hipercalemia.
- **Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), incluindo inibidores da COX-2:** Podem reduzir o efeito anti-hipertensivo do enalapril e aumentar o risco de insuficiência renal.
- **Lítio:** Pode aumentar os níveis séricos de lítio, levando à toxicidade por lítio. Monitore os níveis de lítio.
- **Diuréticos (especialmente diuréticos tiazídicos):** Podem causar hipotensão excessiva, particularmente no início da terapia com enalapril.

- **Álcool:** Pode potencializar os efeitos hipotensores do enalapril.
- **Anestésicos:** O enalapril pode potencializar os efeitos hipotensores de certos anestésicos.
- **Antiácidos:** Podem diminuir a biodisponibilidade do enalapril. Horários de administração separados.
- **Simpaticomiméticos** (por exemplo, pseudoefedrina, fenilefrina): Podem reduzir o efeito anti-hipertensivo do enalapril.
- **Insulina e antidiabéticos orais:** Os inibidores da ECA podem aumentar a sensibilidade à insulina e levar à hipoglicemia em pacientes diabéticos. Monitore a glicemia atentamente.

Cronofarmacologia:

Estudos sobre a cronofarmacologia dos inibidores da ECA, incluindo o enalapril, sugerem que o horário da administração pode influenciar sua eficácia no controle da pressão arterial ao longo do ciclo de 24 horas. Algumas pesquisas indicam que a administração noturna de enalapril pode proporcionar melhor controle da pressão arterial noturna e matinal em alguns indivíduos, período crítico para eventos cardiovasculares. Isso pode estar relacionado ao ritmo circadiano do sistema renina-angiotensina. No entanto, as diretrizes clínicas atuais geralmente recomendam a administração uma ou duas vezes ao dia, sem instruções específicas de horário baseadas na cronofarmacologia, e mais pesquisas são necessárias para estabelecer recomendações definitivas para todos os pacientes.

Mecanismo de Ação:

O enalapril é um pró-fármaco que é hidrolisado no fígado em seu metabólito ativo, o enalaprilato. O enalaprilato é um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA). Seu mecanismo de ação primário envolve a inibição da ECA, uma enzima que desempenha um papel crucial no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). O enalaprilato atua por meio de:

- **Inibição da ECA:** O enalaprilato inibe competitivamente a ECA, impedindo a conversão da angiotensina I em angiotensina II. A angiotensina II é um potente vasoconstritor e estimula a liberação de aldosterona.
- **Redução dos níveis de angiotensina II:** Ao bloquear a ECA, o enalaprilato reduz os níveis de angiotensina II no sangue. Isso leva a:
- **Vasodilatação:** A redução da angiotensina II resulta no relaxamento dos vasos sanguíneos, diminuindo a resistência vascular periférica e a pressão arterial.
- **Redução da secreção de aldosterona:** A redução dos níveis de angiotensina II leva à redução da liberação de aldosterona pelas glândulas suprarrenais. A aldosterona faz com que os rins retenham sódio e água, portanto, sua redução promove a excreção de sódio e água, reduzindo ainda mais a pressão arterial.
- **Aumento dos níveis de bradicinina:** A ECA também está envolvida na degradação da bradicinina, um vasodilatador. Ao inibir a ECA, o enalaprilato reduz a degradação da bradicinina, levando ao aumento dos níveis de bradicinina. Isso contribui para a vasodilatação e também pode desempenhar um papel na tosse associada aos inibidores da ECA.

Farmacocinética:

- **Absorção:** O enalapril é rapidamente absorvido após administração oral, com picos de concentração plasmática ocorrendo em cerca de 1 hora. Sua biodisponibilidade é de aproximadamente 60% devido ao metabolismo de primeira passagem no fígado, onde é convertido em enalaprilato. A ingestão de alimentos não afeta significativamente a extensão da absorção do enalapril.
- **Distribuição:** O enalaprilato tem um volume de distribuição de aproximadamente 0,7 L/kg. Liga-se moderadamente às proteínas plasmáticas (cerca de 50-60%).
- **Metabolismo:** O enalapril é rápida e extensamente hidrolisado no fígado em seu metabólito ativo, o enalaprilato, por esterases.
- **Eliminação:** O enalaprilato é eliminado principalmente pelos rins por filtração glomerular e secreção tubular ativa. Sua meia-vida de eliminação é de

aproximadamente 11 horas, permitindo a administração de uma ou duas doses diárias. Ajustes posológicos são necessários em pacientes com insuficiência renal, pois a eliminação do enalaprilato é reduzida. O enalaprilato pode ser removido por hemodiálise.

Farmacodinâmica:

Os efeitos farmacodinâmicos do enalapril devem-se principalmente à ação de seu metabólito ativo, o enalaprilato, que leva à redução da pressão arterial e a efeitos benéficos na insuficiência cardíaca e na nefropatia diabética. O início de seu efeito anti-hipertensivo geralmente ocorre em 1 hora, com pico de ação em 4 a 6 horas. A duração da ação é tipicamente de cerca de 24 horas, o que justifica a administração de uma dose única diária para muitos pacientes. O enalapril também pode melhorar o débito cardíaco e reduzir a pressão de enchimento ventricular esquerdo em pacientes com insuficiência cardíaca. Na nefropatia diabética, pode ajudar a reduzir a proteinúria e retardar a progressão da lesão renal.

14.10 Vasodilatadores

✿ Mononitrato de Isossorbida 20mg & 5mg sublingual

Interações:

Mononitrato de isossorbida e dinitrato de isossorbida (a provável forma sublingual de 5 mg) compartilham interações semelhantes:

- Inibidores da PDE5 (sildenafil, tadalafila, vardenafila, avanafila): O uso concomitante é contraindicado devido ao risco de hipotensão grave, síncope e isquemia miocárdica.

Riociguat: O uso concomitante é contraindicado, pois pode causar hipotensão.

- Outros nitratos (nitroglicerina, dinitrato de isossorbida): Podem ter efeitos hipotensores aditivos.

- Álcool: Pode potencializar os efeitos hipotensores e causar tontura.

- Betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio: Podem ter efeitos hipotensores aditivos.

- Diuréticos: Podem ter efeitos hipotensores aditivos.

Inibidores da ECA e BRAs: Podem ter efeitos hipotensores aditivos.

- Antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos: Podem ter efeitos hipotensores aditivos.

- Aspirina e outros AINEs: Podem reduzir o efeito antianginoso.

Alcaloides do ergot (ergotamina, di-hidroergotamina): A isossorbida pode aumentar seus efeitos vasoconstritores.

Cronofarmacologia:

Estudos sugerem uma dependência da fase circadiana nos efeitos hemodinâmicos do mononitrato de isossorbida oral. A redução máxima da pressão arterial e o aumento da frequência cardíaca podem ocorrer mais cedo após a administração noturna, em comparação com a administração matinal. No entanto, para formulações sublinguais usadas para alívio agudo, as considerações cronofarmacológicas são menos críticas do que o rápido início de ação. Para terapia de manutenção com formas orais de ação prolongada, um regime posológico assimétrico com intervalo sem nitrato (tipicamente à noite) é frequentemente utilizado para prevenir a tolerância, o que considera indiretamente os padrões circadianos de ocorrência de angina.

Mecanismo de Ação:

O mononitrato de isossorbida e os metabólitos ativos do dinitrato de isossorbida são vasodilatadores. Seu mecanismo primário envolve a conversão em óxido nítrico (NO) no músculo liso vascular. O NO então ativa a guanilato ciclase, aumentando os níveis intracelulares de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). O aumento do GMPc leva à desfosforilação das cadeias leves da miosina, resultando no relaxamento das células

musculares lisas e na vasodilatação.

Essa vasodilatação tem os seguintes efeitos:

- **Pré-carga reduzida:** A dilatação das veias periféricas reduz o retorno venoso ao coração, diminuindo a pressão e o volume diastólico final ventricular (pré-carga).
- **Pós-carga reduzida:** A dilatação das artérias periféricas reduz a resistência vascular sistêmica (pós-carga), diminuindo a pressão contra a qual o coração deve bombear.
- **Aumento do fluxo sanguíneo coronário:** Os nitratos podem dilatar as artérias coronárias, melhorando o fluxo sanguíneo para o miocárdio, particularmente em áreas isquêmicas.
- **Redução da demanda de oxigênio no miocárdio:** Ao reduzir a pré-carga e a pós-carga, os nitratos diminuem a carga de trabalho do coração e sua demanda de oxigênio, aliviando a angina.

Farmacocinética:

Absorção: Absorção rápida e completa pelo trato gastrointestinal após administração oral. A absorção sublingual também é possível, mas é menos comum para esta formulação. A biodisponibilidade é de quase 100% devido à ausência de metabolismo de primeira passagem significativo. As concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) são atingidas em 30-60 minutos.

Distribuição: Baixa ligação proteica (<5%).

Metabolismo: Metabolizado no fígado em metabólitos inativos.

Eliminação: Excreção principalmente renal de metabólitos. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 5 horas.

Farmacodinâmica:

O início de ação para formulações orais ocorre em 30 a 60 minutos, com duração de pelo menos 6 horas. Reduz a pré-carga e a pós-carga, levando à diminuição da demanda miocárdica de oxigênio e ao alívio da angina.

A administração sublingual proporciona um rápido início de ação (dentro de 1 a 5 minutos) para o alívio agudo da angina, com duração do efeito de cerca de 1 a 2 horas. Reduz principalmente a pré-carga e dilata as artérias coronárias.

É importante observar a distinção entre Mononitrato de Isossorbida (ISMN) e Dinitrato de Isossorbida (ISDN). O ISDN é metabolizado em ISMN, que é o principal metabólito ativo responsável por muitos de seus efeitos.

14.11 Agonista Adrenérgico

✳ Cloridrato de Clonidina 0,150 mg

Interações:

- **Depressores do SNC** (p. ex., álcool, barbitúricos, benzodiazepínicos, opioides): Podem potencializar os efeitos sedativos e hipotensores da clonidina.
- **Antidepressivos tricíclicos:** Podem reduzir o efeito anti-hipertensivo da clonidina.
- **Outros agentes anti-hipertensivos** (p. ex., diuréticos, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da ECA, BRAs): Podem ter efeitos hipotensores aditivos. Monitore a pressão arterial atentamente.
- **Hipertensão paradoxal** foi relatada com betabloqueadores.
- **Digoxina:** Pode aumentar o risco de bradicardia ou bloqueio AV.
- **Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs):** Podem reduzir o efeito anti-hipertensivo da clonidina.
- **Levodopa:** O efeito hipotensor da clonidina pode ser potencializado.
- **Alfa-bloqueadores** (por exemplo, prazosina, terazosina): Podem ter efeitos hipotensores aditivos.
- **Inibidores da MAO:** Podem resultar em crise hipertensiva; evite o uso concomitante ou use com extrema cautela.
- **Metilfenidato:** Pode aumentar o risco de efeitos cardiovasculares adversos, especialmente aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca.

Esta não é uma lista exaustiva e é crucial informar seu médico sobre todos os medicamentos que você está tomando, incluindo medicamentos de venda livre e suplementos fitoterápicos.

Cronofarmacologia:

Alguns estudos sugerem que o horário de administração da clonidina pode influenciar seus efeitos na pressão arterial e na frequência cardíaca ao longo do dia. Por exemplo, algumas pesquisas indicam que tomar clonidina à noite pode proporcionar melhor controle da pressão arterial matinal. Isso pode estar relacionado ao ritmo circadiano do sistema nervoso simpático. No entanto, as diretrizes clínicas atuais geralmente recomendam seguir o esquema posológico prescrito (que pode ser uma ou duas vezes ao dia) sem ajustes específicos de horário com base na cronofarmacologia para a maioria dos pacientes.

Mecanismo de Ação:

A clonidina é um agonista alfa-2 adrenérgico de ação central. Seu mecanismo de ação primário envolve:

- **Estimulação dos Receptores Alfa-2 Adrenérgicos no Tronco Encefálico:** A clonidina estimula principalmente os receptores alfa-2 adrenérgicos pré-sinápticos no tronco encefálico, particularmente no locus ceruleus.

- **Redução do Fluxo Simpático:** A ativação desses receptores alfa-2 inibe o fluxo do sistema nervoso simpático do sistema nervoso central para a periferia.

Redução da Resistência Periférica, Frequência Cardíaca e Pressão Arterial: A redução da atividade simpática leva à vasodilatação (redução da resistência periférica), diminuição da frequência cardíaca e consequente redução da pressão arterial.

- **Outros Efeitos:** A clonidina também pode ter efeitos analgésicos, possivelmente atuando nos receptores alfa-2 na medula espinhal e no cérebro. Também pode diminuir a produção de humor aquoso no olho.

Farmacocinética:

- **Absorção:** A clonidina é bem absorvida após administração oral, com biodisponibilidade absoluta de 70% a 80%. As concentrações plasmáticas máximas são tipicamente atingidas em 1 a 3 horas. A ingestão de alimentos não afeta significativamente a extensão da absorção.

- **Distribuição:** A clonidina é amplamente distribuída por todo o corpo e atravessa a barreira hematoencefálica. Também atravessa a barreira placentária e é distribuída no leite materno. Sua ligação às proteínas plasmáticas é moderada (20-40%).

- **Metabolismo:** Aproximadamente 50% da dose absorvida é metabolizada no fígado.

- **Eliminação:** A meia-vida de eliminação da clonidina varia de 12 a 16 horas em indivíduos com função renal normal, mas pode ser prolongada (até 41 horas) em pacientes com insuficiência renal grave. Cerca de 40% a 60% da dose absorvida é excretada inalterada na urina em 24 horas. A clonidina é dialisável.

Farmacodinâmica:

A clonidina atua de forma relativamente rápida, reduzindo a pressão arterial e a frequência cardíaca. O efeito anti-hipertensivo é geralmente observado em concentrações plasmáticas entre 0,2 e 2,0 ng/mL. Aumentar os níveis plasmáticos além dessa faixa normalmente não potencializa o efeito anti-hipertensivo. A clonidina também pode causar efeitos no sistema nervoso central, como sedação e sonolência, devido à sua ação no tronco encefálico. Boca seca é outro efeito farmacodinâmico comum relacionado à redução da secreção salivar.

14.12 Bloqueadores Seletivos dos Canais de Cálcio

⌘ Nifedipino 20 mg

Interações:

O nifedipino pode interagir com diversos medicamentos e substâncias, alterando seus efeitos ou aumentando o risco de efeitos colaterais:

- Outros anti-hipertensivos (diuréticos, betabloqueadores, inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores de angiotensina II): Pode ocorrer potencialização do efeito hipotensor, aumentando o risco de hipotensão.
- Digitálicos (digoxina): Pode aumentar os níveis de digoxina no sangue, elevando o risco de toxicidade.
- Quinidina: Pode diminuir os níveis de quinidina e aumentar os de nifedipino.
- Cimetidina e ranitidina: Podem aumentar os níveis de nifedipino no sangue.
- Rifampicina: Reduz significativamente os níveis de nifedipino, podendo tornar o tratamento ineficaz (a associação é contraindicada).
- Fenitoína, carbamazepina e fenobarbital: Podem reduzir os níveis de nifedipino.
- Macrolídeos (eritromicina, claritromicina): Podem aumentar os níveis de nifedipino, elevando o risco de hipotensão e outros efeitos colaterais. A azitromicina parece ter menor interação.

Antifúngicos azólicos (cetoconazol, itraconazol): Podem aumentar significativamente os níveis de nifedipino, aumentando o risco de efeitos adversos.

- Inibidores da protease do HIV (ritonavir, indinavir): Podem aumentar os níveis de nifedipino.
- Fluoxetina e nefazodona: Podem aumentar os níveis de nifedipino.
- Tacrolimo: Pode aumentar os níveis de tacrolimo.
- Suco de toranja (grapefruit): Inibe o metabolismo do nifedipino, aumentando significativamente seus níveis no sangue e o risco de hipotensão. Essa interação pode persistir por vários dias após a ingestão do suco e deve ser evitada.
- Álcool: Pode potencializar o efeito hipotensor do nifedipino.

É fundamental informar o médico sobre todos os medicamentos em uso antes de iniciar o tratamento com nifedipino.

Cronofarmacologia:

Estudos sugerem que a pressão arterial apresenta um ritmo circadiano, com picos geralmente pela manhã. Alguns estudos exploraram a administração de nifedipino em diferentes horários do dia para otimizar o controle da pressão arterial, mas as recomendações clínicas gerais não se baseiam fortemente na cronofarmacologia para este medicamento. A formulação de liberação prolongada (como a de 20 mg) já visa um controle mais estável ao longo de 24 horas com uma ou duas administrações diárias, minimizando as flutuações nos níveis plasmáticos.

Mecanismo de Ação:

O nifedipino é um bloqueador dos canais de cálcio di-hidropiridínico. Seu principal mecanismo de ação envolve:

- Bloqueio dos canais de cálcio tipo L (voltagem-dependentes): O nifedipino se liga a esses canais nas células da musculatura lisa vascular e nas células miocárdicas, inibindo o influxo de íons cálcio para o interior dessas células.
- Vasodilatação: A redução do cálcio intracelular na musculatura lisa vascular causa relaxamento e, conseqüentemente, vasodilatação arterial periférica e coronariana. Essa vasodilatação reduz a resistência vascular periférica, levando à diminuição da pressão arterial. Nas artérias coronárias, a vasodilatação aumenta o fluxo sanguíneo para o miocárdio.
- Redução da contratilidade miocárdica (efeito inotrópico negativo leve): Em menor grau, o nifedipino pode reduzir a força de contração do músculo cardíaco.
- Diminuição da pós-carga: A vasodilatação periférica reduz a resistência que o coração precisa vencer para ejetar o sangue (pós-carga), diminuindo o trabalho cardíaco.

Farmacocinética:

- Absorção: O nifedipino é rapidamente e quase completamente absorvido após administração oral. No entanto, devido ao significativo metabolismo de primeira passagem no fígado e na parede intestinal, a biodisponibilidade sistêmica é de cerca de 45-75%. A administração com alimentos pode retardar, mas não reduzir, a absorção.

- **Distribuição:** Possui alta ligação a proteínas plasmáticas (92-98%). O volume de distribuição é moderado.
- **Metabolismo:** É extensamente metabolizado no fígado pelo sistema enzimático do citocromo P450 (CYP3A4) em metabólitos inativos.
- **Eliminação:** Os metabólitos são excretados principalmente pela urina (70-80%), com uma pequena parte eliminada nas fezes (20-30%). A meia-vida de eliminação do nifedipino de liberação imediata é de aproximadamente 2-5 horas. As formulações de liberação prolongada (20 mg) têm uma meia-vida mais longa, permitindo uma ou duas administrações diárias para um controle mais estável.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica do nifedipino está relacionada aos seus efeitos nos sistemas cardiovascular e vascular:

- **Redução da pressão arterial:** Através da vasodilatação arterial periférica, o nifedipino diminui a resistência vascular sistêmica, resultando na redução da pressão arterial tanto em repouso quanto durante o exercício.
- **Alívio da angina:** A vasodilatação das artérias coronárias aumenta o suprimento de oxigênio para o miocárdio, aliviando a dor no peito (angina) causada pela isquemia. A redução da pós-carga também contribui para diminuir a demanda de oxigênio pelo coração.
- **Efeito cronotrópico reflexo:** Em algumas situações, especialmente com formulações de liberação imediata, a rápida redução da pressão arterial pode desencadear uma taquicardia reflexa (aumento da frequência cardíaca). As formulações de liberação prolongada tendem a minimizar esse efeito.

O nifedipino 20 mg (geralmente de liberação prolongada) proporciona um controle gradual e sustentado da pressão arterial e da angina, com menor incidência de efeitos colaterais relacionados à rápida vasodilatação. A resposta terapêutica e a tolerabilidade podem variar entre os pacientes, sendo importante o acompanhamento médico regular.

14.13 Antagonistas do cálcio com ação cerebral

✿ Mesilato de di-hidroergocristina 3mg + dicloridrato de flunarizina 10mg (vertizine D)

Interações:

As interações do Vertizine D podem ser complexas devido à combinação de seus dois componentes ativos:

- Dicloridrato de Flunarizina:

- **Outros antagonistas do cálcio (nimodipino, cinarizina):** Pode haver potencialização dos efeitos colaterais, como sedação e sintomas extrapiramidais.
- **Depressores do SNC (sedativos, hipnóticos, álcool):** Pode ocorrer aumento da sedação e sonolência.
- **Antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina, valproato):** Podem alterar os níveis plasmáticos da flunarizina ou ter seus próprios níveis alterados. Monitorização e ajuste de dose podem ser necessários.
- **Betabloqueadores:** Pode haver potencialização dos efeitos cardiovasculares, como bradicardia e hipotensão.
- **Antidepressivos tricíclicos:** Risco aumentado de sedação e efeitos anticolinérgicos.
- **Antipsicóticos:** Aumento do risco de sintomas extrapiramidais.
- **Corticosteroides:** O uso prolongado pode aumentar o risco de sintomas extrapiramidais.

- Mesilato de Di-hidroergocristina:

- **Outros derivados ergóticos (ergotamina, di-hidroergotamina):** Risco aumentado de vasoconstrição e efeitos colaterais ergóticos. A combinação geralmente é contraindicada.
- **Simpatomiméticos (epinefrina, norepinefrina):** Pode haver potencialização dos efeitos vasoconstritores, levando a hipertensão excessiva.
- **Bloqueadores beta-adrenérgicos:** Pode ocorrer aumento da vasoconstrição

periférica (devido ao bloqueio dos receptores beta, deixando os efeitos alfa da di-hidroergocristina sem oposição).

- Macrolídeos (eritromicina, claritromicina): Podem inibir o metabolismo dos derivados ergóticos, elevando seus níveis plasmáticos e aumentando o risco de toxicidade (ergotismo).
- Inibidores da CYP3A4 (cetoconazol, itraconazol, ritonavir): Podem aumentar significativamente os níveis plasmáticos da di-hidroergocristina, aumentando o risco de ergotismo. A coadministração geralmente é contraindicada.
- Bromocriptina: Pode haver interferência nos mecanismos de ação.
- Antidepressivos (SSRIs, tricíclicos): Podem interagir de maneiras complexas, com potencial para aumentar o risco de síndrome serotoninérgica (embora menos provável com a di-hidroergocristina do que com outros ergóticos).
- Nicotina: Pode aumentar a vasoconstrição.
- Considerações para a Associação (Vertizine D):

A combinação de flunarizina e di-hidroergocristina pode potencializar alguns efeitos colaterais, como sedação, tontura e hipotensão. A influência na pressão arterial deve ser monitorada com cautela, especialmente em pacientes predispostos.

É crucial informar o médico sobre todos os medicamentos que o paciente está utilizando antes de iniciar o tratamento com Vertizine D.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia específica da associação de di-hidroergocristina e flunarizina (Vertizine D). As recomendações de dosagem geralmente envolvem administrações regulares ao longo do dia para manter o efeito terapêutico, sem uma relação direta estabelecida com os ritmos circadianos. A frequência da administração pode ser influenciada pela gravidade dos sintomas e pela resposta individual do paciente.

Mecanismo de Ação:

O Vertizine D atua através dos mecanismos de ação de seus dois componentes:

- Dicloridrato de Flunarizina: É um antagonista seletivo dos canais de cálcio do tipo IV (canais de cálcio dependentes de voltagem). Ao bloquear esses canais, a flunarizina inibe o influxo excessivo de cálcio para dentro das células, especialmente em condições de isquemia ou hiperatividade celular. Isso resulta em:
 - Prevenção da vasoconstrição: Ajuda a manter a vasodilatação, especialmente nos vasos cerebrais e periféricos, melhorando o fluxo sanguíneo.
 - Proteção neuronal: Reduz a sobrecarga de cálcio intracelular, que pode levar a danos neuronais em condições de isquemia.
 - Redução da excitabilidade vestibular: Contribui para o alívio dos sintomas de vertigem.
- Mesilato de Di-hidroergocristina: É um derivado ergótico com atividade agonista parcial nos receptores alfa-adrenérgicos e serotoninérgicos, principalmente nos vasos sanguíneos cerebrais. Seus principais efeitos incluem:
 - Melhora da circulação cerebral: Promove a vasodilatação cerebral e aumenta o fluxo sanguíneo, especialmente em áreas com perfusão comprometida.
 - Ação neuroprotetora: Pode ter efeitos protetores sobre as células nervosas cerebrais.
 - Melhora da função cognitiva: Pode contribuir para a melhora da memória, concentração e outras funções cerebrais.

A combinação desses dois mecanismos visa abordar tanto os problemas de fluxo sanguíneo quanto a hiperexcitabilidade celular envolvidos em distúrbios do equilíbrio e da circulação.

Farmacocinética:

A farmacocinética do Vertizine D reflete as propriedades farmacocinéticas de seus componentes individuais:

- Dicloridrato de Flunarizina:

- Absorção: Bem absorvida por via oral.

- **Distribuição:** Altamente lipossolúvel, com ampla distribuição nos tecidos e alta ligação a proteínas plasmáticas (aproximadamente 99%). Atravessa a barreira hematoencefálica.
- **Metabolismo:** Metabolizada extensamente no fígado por enzimas do citocromo P450 (CYP2D6 principalmente), resultando em vários metabólitos.
- **Eliminação:** A eliminação é lenta, principalmente pelas fezes (via biliar), com uma pequena quantidade excretada na urina. A meia-vida de eliminação é longa, variando de 18 a 20 dias.

- Mesilato de Di-hidroergocristina:

- **Absorção:** Bem absorvida por via oral, mas sofre metabolismo de primeira passagem significativo no fígado, resultando em biodisponibilidade variável.
- **Distribuição:** Distribui-se amplamente pelos tecidos. Liga-se moderadamente a proteínas plasmáticas.
- **Metabolismo:** Metabolizada principalmente no fígado por enzimas do citocromo P450 (CYP3A4).
- **Eliminação:** A eliminação ocorre principalmente pelas fezes (via biliar), com uma pequena quantidade excretada na urina. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 3,5 a 5,2 horas.

Após a administração oral do Vertizine D, os dois componentes são liberados e absorvidos separadamente, seguindo seus próprios perfis farmacocinéticos. A longa meia-vida da flunarizina implica que o efeito terapêutico pode levar alguns dias ou semanas para se manifestar completamente, e também contribui para uma eliminação lenta do organismo.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica do Vertizine D resulta da ação combinada da flunarizina e da di-hidroergocristina nos sistemas vascular e nervoso:

- **Melhora do fluxo sanguíneo cerebral e periférico:** A flunarizina previne a vasoconstrição, enquanto a di-hidroergocristina promove a vasodilatação cerebral, contribuindo para um melhor suprimento de oxigênio e nutrientes aos tecidos.
- **Redução da vertigem e outros distúrbios do equilíbrio:** A flunarizina atua no sistema vestibular, reduzindo a hiperexcitabilidade e aliviando os sintomas de vertigem. A melhora da circulação cerebral pela di-hidroergocristina também pode contribuir para esse efeito.
- **Potencialização da função cognitiva:** A melhora do fluxo sanguíneo cerebral pela di-hidroergocristina pode ter um impacto positivo na memória, concentração e outras funções cognitivas.
- **Proteção neuronal:** Ambos os componentes podem exercer efeitos protetores sobre as células nervosas em condições de isquemia ou estresse metabólico. A combinação desses efeitos farmacodinâmicos torna o Vertizine D uma opção terapêutica para uma variedade de condições relacionadas a distúrbios do equilíbrio e da circulação cerebral e periférica. A resposta ao medicamento pode variar entre os pacientes, e a duração do tratamento é geralmente prolongada para obter benefícios clínicos significativos.

15. ANTI-HISTAMÍNICOS

15.1 Anti-histamínico Antagonistas de Receptores H1

✳ Maleato de Dexclorfeniramina 0,4mg/mL & 2mg

Interações:

- **Álcool e outros depressores do SNC** (p. ex., sedativos, hipnóticos, opioides, tranquilizantes): Podem potencializar os efeitos sedativos da dexclorfeniramina, levando ao aumento da sonolência, tontura e comprometimento da coordenação.
- **Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs)** (p. ex., fenelzina, tranilcipromina): O uso concomitante é geralmente contraindicado ou não recomendado, pois pode prolongar e intensificar os efeitos anticolinérgicos dos anti-histamínicos, como boca seca, visão

turva e retenção urinária.

- Antidepressivos tricíclicos (p. ex., amitriptilina, imipramina): Podem potencializar os efeitos anticolinérgicos de ambos os medicamentos.
- Medicamentos anticolinérgicos (p. ex., atropina, escopolamina): Podem ter efeitos anticolinérgicos aditivos.
- Medicamentos metabolizados por enzimas CYP (p. ex., fenitoína): A dexclorfeniramina pode inibir certas enzimas do citocromo P450, afetando potencialmente o metabolismo e os níveis de outros medicamentos.
- Betabloqueadores: Podem aumentar o risco de efeitos colaterais cardiovasculares.
- Metoclopramida: Os anti-histamínicos podem antagonizar os efeitos da metoclopramida no aumento da motilidade gastrointestinal.

Cronofarmacologia:

Atualmente, há informações clinicamente significativas limitadas sobre a cronofarmacologia da dexclorfeniramina que exigiriam um horário específico de administração com base nos ritmos circadianos. Os anti-histamínicos são normalmente tomados quando ocorrem sintomas de reações alérgicas. No entanto, vale ressaltar que a liberação de histamina, um mediador essencial nas reações alérgicas, pode apresentar variações circadianas, com alguns estudos sugerindo aumento dos níveis de histamina durante a noite e no início da manhã. Embora isso possa implicar um benefício potencial da administração noturna para os sintomas noturnos, recomendações específicas de dosagem cronoterápica para dexclorfeniramina não são padronizadas. Os efeitos sedativos de alguns anti-histamínicos de primeira geração, como a dexclorfeniramina, podem ser mais pronunciados se tomados mais perto da hora de dormir.

Mecanismo de Ação:

A dexclorfeniramina é um anti-histamínico de primeira geração que atua como um antagonista do receptor H1 da histamina. Seu mecanismo de ação primário envolve:

- Bloqueio competitivo dos receptores H1: A dexclorfeniramina se liga aos receptores H1, impedindo que a histamina, um mediador essencial das reações alérgicas, se ligue a esses receptores.

Inibição dos efeitos da histamina: Ao bloquear a ligação da histamina, a dexclorfeniramina inibe os sintomas característicos das reações alérgicas, como:

- Vasodilatação: A histamina causa dilatação dos vasos sanguíneos, causando vermelhidão e inchaço.
- Aumento da Permeabilidade Vascular: A histamina aumenta a permeabilidade dos vasos sanguíneos, contribuindo para o edema (inchaço).
- Prurido (coceira): A histamina estimula as terminações nervosas, causando coceira.
- Broncoconstrição: Nos pulmões, a histamina pode causar o estreitamento das vias aéreas.
- Aumento da Secreção de Muco: A histamina pode estimular a produção de muco nas vias nasais.

A dexclorfeniramina é o isômero dextrógiro da clorfeniramina e é relatada como sendo mais potente. Assim como outros anti-histamínicos de primeira geração, também pode apresentar propriedades anticolinérgicas (efeitos de ressecamento), sedativas e antieméticas devido à sua ação nos receptores muscarínicos, adrenérgicos e de serotonina no sistema nervoso central.

Farmacocinética:

- Absorção: A dexclorfeniramina é bem absorvida pelo trato gastrointestinal após administração oral. As concentrações plasmáticas máximas são geralmente atingidas em 2 a 6 horas.
- Distribuição: É amplamente distribuída por todo o corpo e atravessa a barreira hematoencefálica, o que contribui para seus efeitos no sistema nervoso central, como sedação. A dexclorfeniramina liga-se moderadamente às proteínas plasmáticas (cerca de 72%).

- **Metabolismo:** A dexclorfeniramina é extensivamente metabolizada no fígado por meio de N-desmetilação e oxidação.
- **Eliminação:** Os metabólitos e uma pequena quantidade do fármaco inalterado são excretados na urina. A meia-vida de eliminação varia de 14 a 25 horas em adultos, permitindo a administração a cada 4 a 6 horas ou conforme necessário.

Farmacodinâmica:

A dexclorfeniramina reduz efetivamente os sintomas associados à liberação de histamina em condições alérgicas. O início de ação ocorre tipicamente de 15 a 30 minutos após a administração oral, e a duração do efeito pode durar várias horas (cerca de 4 a 6 horas para formulações de liberação imediata). No entanto, as respostas individuais podem variar. Os efeitos sedativos podem ser perceptíveis e influenciar o horário da administração, principalmente para uso diurno, quando a sonolência pode ser indesejada. Os efeitos anticolinérgicos podem levar a efeitos colaterais como boca seca, visão turva e retenção urinária, especialmente em indivíduos suscetíveis ou com doses mais altas.

15.2 Anti-histamínico Tricíclico

✿ Loratadina 1 mg/mL & 10 mg

Interações:

- **Inibidores do CYP3A4 e CYP2D6** (por exemplo, cetoconazol, eritromicina, cimetidina, claritromicina): Esses medicamentos podem inibir o metabolismo da loratadina, levando ao aumento das concentrações plasmáticas de loratadina e de seu metabólito ativo, a desloratadina. Embora geralmente não seja clinicamente significativo em termos de eventos adversos graves, pode aumentar o risco de efeitos colaterais.

- **Álcool e outros depressores do SNC:** Embora a loratadina seja menos sedativa, combiná-la com álcool ou outros depressores do SNC ainda pode aumentar a sonolência em alguns indivíduos. Recomenda-se cautela.

Amiodarona: Pode aumentar os níveis de loratadina.

- **Cimetidina:** Pode aumentar as concentrações plasmáticas de loratadina.

- **Rifampicina:** Pode diminuir as concentrações plasmáticas de loratadina.

Não há interações significativas conhecidas com alimentos, incluindo suco de toranja (ao contrário de alguns outros anti-histamínicos, como a fexofenadina).

Cronofarmacologia:

Estudos sobre a cronofarmacologia da loratadina em camundongos indicaram que o horário de administração pode afetar significativamente sua farmacocinética, particularmente a eliminação da loratadina e de seu metabólito ativo, a desloratadina. No entanto, esses achados não se traduziram consistentemente em recomendações clínicas específicas para o momento da administração da loratadina em humanos. A loratadina é tipicamente administrada uma vez ao dia, e o horário geralmente não é crítico, embora alguns indivíduos possam achar que tomá-la em um horário específico ajuda a controlar melhor seus sintomas.

Mecanismo de Ação:

A loratadina é um anti-histamínico de segunda geração que atua como um antagonista seletivo do receptor H1 da histamina periférica. Seu mecanismo de ação primário envolve:

- **Ligação seletiva aos receptores H1:** A loratadina liga-se seletivamente aos receptores H1 da histamina localizados em várias células, incluindo células epiteliais, células endoteliais, eosinófilos, neutrófilos, células das vias aéreas e células musculares lisas vasculares.

Inibição dos efeitos da histamina: Ao bloquear esses receptores, a loratadina impede que a histamina, um mediador essencial das reações alérgicas, se ligue e exerça

seus efeitos, levando à redução dos sintomas alérgicos, como: Espirros, Coriza, Coceira e olhos lacrimejantes & Coceira na pele e urticária.

A loratadina é considerada "não sedativa" porque penetra a barreira hematoencefálica em uma extensão muito menor do que os anti-histamínicos de primeira geração, causando menos sonolência e efeitos no sistema nervoso central. Apresenta também atividade anticolinérgica mínima. A loratadina sofre extenso metabolismo de primeira passagem, originando seu metabólito ativo, a desloratadina, que é amplamente responsável pelos efeitos anti-histamínicos. A loratadina também demonstrou algumas propriedades anti-inflamatórias independentes dos receptores H1, por meio da supressão da via NF-κB e da regulação da liberação de citocinas e quimiocinas.

Farmacocinética:

- **Absorção:** A loratadina é rápida e bem absorvida pelo trato gastrointestinal após administração oral. As concentrações plasmáticas máximas de loratadina são atingidas em 1 a 2 horas e as de desloratadina em 3 a 4 horas. A ingestão de alimentos pode atrasar a concentração plasmática máxima em cerca de uma hora, mas não afeta significativamente a quantidade total absorvida.
- **Distribuição:** A loratadina liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (97-99%). Seu volume de distribuição é amplo (cerca de 120 L/kg), indicando ampla distribuição tecidual. A desloratadina também se liga fortemente às proteínas (73-76%). A loratadina não atravessa facilmente a barreira hematoencefálica.
- **Metabolismo:** A loratadina sofre extenso metabolismo de primeira passagem no fígado, principalmente pelas enzimas CYP3A4 e CYP2D6 do citocromo P450, para formar a desloratadina, seu metabólito ativo. Outras enzimas CYP estão envolvidas em menor extensão.
- **Eliminação:** A loratadina tem uma meia-vida de eliminação média de cerca de 8 horas (variação de 3 a 20 horas), enquanto a meia-vida da desloratadina é significativamente maior, com média de cerca de 27 horas (variação de 9 a 92 horas). Aproximadamente 80% da dose é eliminada igualmente pela urina e fezes. A loratadina não é eliminada por hemodiálise.

Farmacodinâmica:

A loratadina é um anti-histamínico de ação prolongada, permitindo a administração uma vez ao dia. Seu antagonismo seletivo do receptor H1 periférico alivia efetivamente os sintomas alérgicos sem causar sedação significativa ou efeitos colaterais anticolinérgicos na maioria dos indivíduos. O pico de efeito da loratadina ocorre em 1 a 2 horas, e seus efeitos duram aproximadamente 24 horas devido à contribuição de seu metabólito ativo, a desloratadina, que possui meia-vida mais longa e também possui forte atividade anti-histamínica.

15.3 Derivados das Fenotiazinas

✿ Cloridrato de Prometazina 25mg & 25 mg/mL

Interações:

- Pode potencializar os efeitos anticolinérgicos de anticolinérgicos, antidepressivos tricíclicos, medicamentos com atividade anticolinérgica.
- Pode aumentar os riscos de depressão do sistema nervoso central com álcool, outros medicamentos que produzem depressão do SNC.
- Pode diminuir a ação de: epinefrina, levodopa, lítio.
- Pode aumentar os riscos de reações adversas com: IMAO (inibidores da monoamina-oxidase, incluindo furazolidona, procarbazina e selegilina).
- Pode aumentar em efeitos aditivos cardíacos com: quinidina.
- Pode aumentar a intolerância à luz com: medicamentos fotossensibilizantes.
- Pode aumentar os riscos de reações extrapiramidais com medicamentos que produzem reações extrapiramidais.

- Pode diminuir o limiar para crises epilépticas se utilizar com: metrizamida intratecal (os derivados da fenotiazina devem ser retirados 48 horas antes e até 24 horas após a mielografia).

Cronofarmacologia:

Para sedação e controle da insônia, à noite, antes de dormir, para aproveitar o efeito sedativo e evitar sonolência excessiva durante o dia. Tratamento de alergias ou náuseas, pode ser administrada em qualquer horário do dia, mas devido ao efeito sedativo, é ideal administrá-la durante períodos em que o paciente não precise de alerta mental ou físico intenso.

Mecanismo de Ação:

A prometazina é um derivado da fenotiazina com um mecanismo de ação multifacetado:

- **Antagonista do Receptor H1 (Anti-histamínico):** A prometazina bloqueia competitivamente os receptores H1 da histamina. Essa ação inibe os efeitos da histamina, que é liberada durante reações alérgicas e causa sintomas como coceira, espirros, aumento da produção de muco e vasodilatação.
- **Antagonista do Receptor D2 da Dopamina (Antiemético/Antipsicótico):** A prometazina bloqueia os receptores D2 da dopamina na zona de gatilho quimiorreceptora (ZCT) da medula oblonga, que está envolvida no desencadeamento de náuseas e vômitos. Isso contribui para suas propriedades antieméticas. Em doses mais altas, pode apresentar efeitos semelhantes aos antipsicóticos, embora não seja usado principalmente como antipsicótico devido aos seus outros efeitos proeminentes.
- **Antagonista do Receptor Muscarínico (Anticolinérgico):** A prometazina possui atividade anticolinérgica significativa, bloqueando os receptores muscarínicos de acetilcolina. Isso pode levar a efeitos colaterais como boca seca, visão turva, constipação e retenção urinária. No entanto, essa ação também contribui para seus efeitos antieméticos e sedativos.
- **Antagonista do Receptor Alfa-Adrenérgico:** A prometazina pode bloquear os receptores alfa-adrenérgicos, o que pode contribuir para seus efeitos hipotensores.
- **Antagonista do Receptor NMDA:** Estudos mais recentes sugerem que a prometazina atua como um antagonista seletivo não competitivo do receptor NMDA, o que pode contribuir para seus efeitos sedativos e possivelmente analgésicos.
- **Bloqueio dos Canais de Sódio (Anestésico Local):** Em altas concentrações, a prometazina pode bloquear os canais de sódio, exibindo propriedades anestésicas locais.

Farmacocinética:

- **Absorção:** O cloridrato de prometazina é bem absorvido após administração oral, intramuscular (IM) ou retal. A absorção oral está sujeita a um metabolismo de primeira passagem significativo, resultando em uma biodisponibilidade de aproximadamente 25%. A formulação de 25 mg/mL pode ser administrada por via oral ou por injeção IM.
- **Distribuição:** A prometazina é amplamente distribuída por todo o corpo e atravessa facilmente a barreira hematoencefálica, contribuindo para seus efeitos no sistema nervoso central. Liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (80-90%).
- **Metabolismo:** A prometazina sofre extenso metabolismo hepático, principalmente via CYP2D6, em vários metabólitos, incluindo sulfóxido de prometazina e N-desmetilprometazina.
- **Eliminação:** A meia-vida de eliminação da prometazina é variável, variando de 9 a 16 horas. Os metabólitos são excretados principalmente na urina, com quantidades insignificantes de fármaco inalterado.

Farmacodinâmica:

A prometazina apresenta efeitos clínicos em até 20 minutos após a administração oral, retal ou intramuscular, com duração de 4 a 6 horas, embora possa persistir por até 12 horas em alguns indivíduos.

- Efeitos Anti-histamínicos: Eficaz no alívio dos sintomas de reações alérgicas.
- Efeitos Antieméticos: Útil na prevenção e tratamento de náuseas e vômitos associados a enjoo de movimento, anestesia e certas condições médicas.
- Efeitos Sedativos: Causa sonolência e pode ser usado como um sedativo leve ou para auxiliar o sono. Isso é atribuído às suas propriedades antagonistas de H1 e anticolinérgicas no SNC.
- Efeitos Anticolinérgicos: Pode levar a efeitos colaterais como boca seca, visão turva e constipação.
- Efeitos Anestésicos Locais: Pode proporcionar anestesia local quando injetado, devido ao bloqueio dos canais de sódio.

O equilíbrio dessas ações farmacológicas determina os usos terapêuticos e os potenciais efeitos colaterais da prometazina.

16. ANTIVIRAIS

16.1 Análogo da Purina

✿ Aciclovir 200mg

Interações:

Probenecida: Compete com o aciclovir pela secreção tubular renal, levando ao aumento das concentrações plasmáticas e ao prolongamento da meia-vida do aciclovir. Isso pode potencialmente aumentar o risco de efeitos colaterais.

Cimetidina: Também pode inibir a secreção tubular renal do aciclovir, resultando em aumento das concentrações plasmáticas.

Micofenolato de mofetila: Foram observadas concentrações plasmáticas aumentadas tanto do aciclovir quanto do metabólito inativo do micofenolato de mofetila. Monitore os pacientes atentamente.

Teofilina: O aciclovir pode aumentar as concentrações plasmáticas de teofilina. Monitore os níveis de teofilina.

Zidovudina (AZT): Alguns estudos sugerem um risco aumentado de neurotoxicidade (letargia, convulsões) quando o aciclovir é usado concomitantemente com a zidovudina. Monitore os pacientes atentamente.

Medicamentos nefrotóxicos (p. ex., aminoglicosídeos, anfotericina B, ciclosporina, tacrolimus): Risco aumentado de nefrotoxicidade, especialmente em pacientes com insuficiência renal preexistente. A hidratação deve ser mantida.

Cronofarmacologia:

Atualmente, há informações clinicamente significativas limitadas sobre a cronofarmacologia do aciclovir, o que exigiria um horário específico de administração com base nos ritmos circadianos. O aciclovir é tipicamente administrado várias vezes ao dia (p. ex., a cada 4 horas enquanto acordado) para manter concentrações antivirais adequadas ao longo do dia e suprimir a replicação viral. A frequência da administração é determinada principalmente por sua meia-vida relativamente curta e pela necessidade de níveis terapêuticos consistentes, em vez de efeitos específicos de cada horário do dia relacionados ao relógio biológico.

Mecanismo de Ação:

O aciclovir é um medicamento antiviral que é um análogo sintético do nucleosídeo guanosina acíclico. Seu mecanismo de ação é altamente específico para o vírus herpes simplex (HSV), o vírus varicela-zoster (VZV) e, em menor extensão, o vírus Epstein-Barr (EBV) e o citomegalovírus (CMV). As principais etapas de sua ação antiviral são:

Ativação da Timidina Quinase Viral: O aciclovir é monofosforilado em monofosfato de aciclovir por uma enzima viral específica, a timidina quinase (TK). Essa etapa de fosforilação ocorre com muito mais eficiência em células infectadas pelo vírus do que em células não infectadas, pois a afinidade da TK viral pelo aciclovir é muito maior do que a da TK celular.

Fosforilação da Quinase Celular: O monofosfato de aciclovir é posteriormente fosforilado em difosfato de aciclovir e, em seguida, na forma ativa, trifosfato de aciclovir, por quinases celulares.

Inibição da DNA Polimerase Viral: O trifosfato de aciclovir atua como um potente inibidor da DNA polimerase viral, a enzima responsável pela síntese do DNA viral. Ele inibe a síntese de DNA viral de duas maneiras:

Inibição Competitiva: Ele compete com o trifosfato de desoxiguanosina natural (dGTP) pela incorporação na crescente cadeia de DNA viral.

Término da Cadeia: Uma vez incorporado ao DNA viral, a estrutura acíclica do trifosfato de aciclovir não possui o grupo 3'-hidroxila necessário para a adição do próximo nucleotídeo, resultando na interrupção prematura do alongamento da cadeia de DNA viral e, portanto, na interrupção da replicação viral.

Como o aciclovir requer ativação pela timidina quinase viral, sua atividade é direcionada seletivamente para células infectadas pelo vírus, minimizando a toxicidade para células hospedeiras não infectadas.

Farmacocinética:

Absorção: O aciclovir é absorvido apenas parcialmente pelo trato gastrointestinal após administração oral, com biodisponibilidade variando de 10% a 30%. Alimentos não parecem afetar significativamente a absorção. As concentrações plasmáticas máximas são geralmente atingidas em 1,5 a 2 horas.

Distribuição: O aciclovir é amplamente distribuído nos tecidos e fluidos corporais, incluindo o líquido cefalorraquidiano (LCR), onde as concentrações atingem cerca de 50% dos níveis plasmáticos. Ele atravessa a barreira placentária e está presente no leite materno. A ligação às proteínas é relativamente baixa (9-33%).

Metabolismo: O aciclovir sofre metabolismo limitado no fígado, principalmente para 9-carboximetoximetilguanina (CMMG), que possui atividade antiviral mínima.

Eliminação: A principal via de eliminação é a excreção renal do aciclovir inalterado por filtração glomerular e secreção tubular. A meia-vida de eliminação em adultos com função renal normal é de aproximadamente 2,5 a 3 horas. Em pacientes com insuficiência renal, a meia-vida é prolongada, necessitando de ajustes posológicos. O aciclovir pode ser removido por hemodiálise.

Farmacodinâmica:

O aciclovir apresenta atividade antiviral contra o vírus herpes simplex tipo 1 (HSV-1), vírus herpes simplex tipo 2 (HSV-2), vírus varicela-zóster (VZV), vírus Epstein-Barr (EBV) e citomegalovírus (CMV), com maior potência contra HSV-1 e HSV-2, seguidos por VZV e, em seguida, EBV e CMV (requerendo concentrações muito mais elevadas para efeito contra estes dois últimos). A eficácia clínica do aciclovir oral depende da obtenção de concentrações suficientes.

16.2 Inibidores seletivos das Enzimas Neuraminidase

⌘ Fosfato de Oseltamivir 75mg

Interações:

- Medicamentos metabolizados pelas mesmas vias: O oseltamivir é metabolizado principalmente por esterases. O metabólito ativo, carboxilato de oseltamivir, é eliminado por filtração glomerular e secreção tubular pela via aniônica. Portanto, medicamentos que competem pela secreção tubular renal podem potencialmente interagir com os níveis de carboxilato de oseltamivir.

- Varfarina: Houve relatos de interação com varfarina, potencialmente afetando os valores de INR. Monitore o INR atentamente se esses medicamentos forem usados em conjunto.

- Vacina contra a gripe inativada (vacina contra a gripe): O oseltamivir não interage com a vacina injetável contra a gripe, pois contém vírus inativados (mortos).

- Medicamentos comuns de venda livre: O oseltamivir é geralmente considerado seguro para uso com medicamentos comuns de venda livre para resfriado e gripe,

analgésicos (como paracetamol e ibuprofeno) e medicamentos para tosse. No entanto, sempre leia atentamente os rótulos dos produtos combinados.

- **Antibióticos:** Não foram relatadas interações significativas conhecidas com antibióticos.
- **Alimentos e álcool:** Atualmente, não há interações conhecidas entre o oseltamivir e alimentos ou álcool. No entanto, o álcool pode piorar os sintomas da gripe.
- **Insuficiência renal:** Ajustes na dose de oseltamivir são necessários para pacientes com problemas renais. O uso de oseltamivir com outros medicamentos que afetam os rins (como o ibuprofeno em alguns casos) pode sobrecarregar ainda mais a função renal. **Insuficiência Hepática:** Embora o oseltamivir seja metabolizado no fígado, ajustes posológicos específicos não são rotineiramente recomendados para insuficiência hepática leve a moderada.
- **Pode ter sua concentração aumentada por probenecida** (mas não há necessidade de ajuste de doses do oseltamivir).

Cronofarmacologia:

É um medicamento antiviral usado na prevenção e tratamento de gripe por Influenzavirus A e Influenzavirus B. É indicado para pessoas com complicações ou em risco de complicações nas 48 horas após os primeiros sintomas de infecção.

Entretanto, ainda pode ser benéfico, se iniciado acima do período de 48 horas, em pacientes com doença grave, complicada ou progressiva e em pacientes hospitalizados.

Administrar com alimentos para reduzir o risco de intolerância gastrointestinal. Para os pacientes que vomitam até uma hora após a ingestão do medicamento, deve ser administrada uma dose adicional.

Mecanismo de ação:

É uma pró-droga do carboxilato de oseltamivir, um inibidor potente e seletivo das enzimas neuraminidase do vírus da gripe, que são glicoproteínas encontradas na superfície do vírion.

A neuraminidase, uma glicoproteína essencial presente na superfície do vírus da influenza, cliva resíduos de ácido siálico terminais e destrói os receptores reconhecidos pela hemaglutinina viral, que estão presentes na superfície celular, em virions da progênie e nas secreções respiratórias. Essa ação enzimática é essencial para a liberação do vírus das células infectadas. O oseltamivir é um potente e seletivo inibidor da neuraminidase. A inibição da atividade da neuraminidase resulta em agregação viral na superfície celular e na redução da disseminação do vírus no trato respiratório.

Farmacocinética:

- **Absorção:** Oseltamivir phosphate é um pró-fármaco que é rapidamente e extensivamente absorvido no trato gastrointestinal após administração oral. A biodisponibilidade do metabólito ativo, oseltamivir carboxilato, é de aproximadamente 75%, pois o oseltamivir phosphate é extensivamente convertido a este metabólito por esterases, predominantemente hepáticas. A alimentação não afeta significativamente a extensão da absorção. As concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) do oseltamivir são atingidas em 1 hora, enquanto as do oseltamivir carboxilato são atingidas em 3-4 horas.
- **Distribuição:** O volume médio de distribuição do oseltamivir carboxilato no estado de equilíbrio varia entre 23 e 26 litros, o que é aproximadamente equivalente ao fluido extracelular do corpo. A ligação do oseltamivir carboxilato às proteínas plasmáticas humanas é baixa (cerca de 3%). A ligação do oseltamivir à proteína plasmática humana é de 42%.
- **Metabolismo:** O oseltamivir é extensivamente convertido ao seu metabólito ativo, o oseltamivir carboxilato, por esterases localizadas predominantemente no fígado. Nem o oseltamivir nem o oseltamivir carboxilato são substratos ou inibidores das isoformas do citocromo P450 (CYP). O oseltamivir carboxilato não sofre metabolismo

adicional.

- **Eliminação:** O oseltamivir absorvido é principalmente (>90%) eliminado pela conversão ao oseltamivir carboxilato, que é subsequentemente eliminado inteiramente por excreção renal. As concentrações plasmáticas de oseltamivir diminuem com uma meia-vida de 1 a 3 horas. O oseltamivir carboxilato é eliminado com uma meia-vida de 6 a 10 horas. A depuração renal do oseltamivir carboxilato (18,8 L/h) excede a taxa de filtração glomerular, indicando que ocorre secreção tubular além da filtração glomerular. Menos de 20% de uma dose oral radiomarcada é eliminada nas fezes.

Farmacodinâmica:

O oseltamivir é um pró-fármaco do metabólito ativo (oseltamivir carboxilato). O metabólito ativo é um inibidor seletivo das enzimas neuraminidase do vírus influenza, que são glicoproteínas encontradas na superfície do vírus.

A neuraminidase viral facilita a liberação de partículas virais das células hospedeiras infectadas e impede a agregação viral. Ao inibir a atividade da neuraminidase, o oseltamivir carboxilato impede a liberação de novos vírus influenza das células infectadas, interrompendo assim a propagação da infecção viral no organismo. O oseltamivir é ativo contra os vírus influenza A e B. A concentração do oseltamivir carboxilato necessária para inibir a atividade enzimática em 50% (IC50) varia com o tipo de vírus influenza.

Quando administrado dentro de 48 horas após o início dos sintomas da gripe, o oseltamivir pode reduzir a gravidade e a duração dos sintomas da influenza e o risco de complicações associadas, como bronquite, pneumonia e otite média.

17. CORTICOESTERÓIDES

⌘ Dexametasona 4 mg & 1 mg/g solução tópica & 0,1mg/mL elixir & 2mg/mL injetável

Interações:

- AINEs (p. ex., aspirina, ibuprofeno, naproxeno): Aumento do risco de ulceração e sangramento gastrointestinal.
- Anticoagulantes (p. ex., varfarina): A dexametasona pode afetar o efeito anticoagulante, exigindo ajustes de dose.
- Medicamentos antidiabéticos (hipoglicemiantes orais e insulina): A dexametasona pode aumentar os níveis de glicose no sangue, potencialmente reduzindo a eficácia dos medicamentos antidiabéticos. Diuréticos (p. ex., furosemida, hidroclorotiazida): Aumento do risco de hipocalcemia (baixo nível de potássio).
- Antifúngicos (do tipo azólico, p. ex., cetoconazol, itraconazol): Podem aumentar os níveis de dexametasona inibindo seu metabolismo.
- Antibióticos (p. ex., rifampicina, rifabutina): Podem diminuir os níveis de dexametasona induzindo seu metabolismo, potencialmente reduzindo sua eficácia.
- Anticonvulsivantes (p. ex., fenitoína, fenobarbital, carbamazepina): Podem diminuir os níveis de dexametasona induzindo seu metabolismo.
- Estrogênios (incluindo contraceptivos orais): Podem aumentar os níveis de dexametasona.
- Antibióticos macrolídeos (p. ex., eritromicina, claritromicina): Podem aumentar os níveis de dexametasona.

Vacinas vivas: Corticosteroides podem prejudicar a resposta imune a vacinas vivas, aumentando o risco de infecção.

- Álcool: Aumento do risco de efeitos colaterais gastrointestinais.

Esta lista não é exaustiva e os pacientes devem sempre informar seu médico sobre todos os medicamentos que estão tomando.

Cronofarmacologia:

Glicocorticoides como a dexametasona são conhecidos por influenciar e serem influenciados pelos ritmos circadianos do corpo. Os níveis endógenos de cortisol

atingem o pico pela manhã e são mais baixos à noite. Alguns estudos sugerem que o horário da administração de glicocorticoides pode afetar sua eficácia e perfil de efeitos colaterais. Por exemplo, administrar uma dose única diária pela manhã pode imitar melhor o ritmo natural de cortisol do corpo.

Em estudos com animais, a teratogenicidade induzida pela dexametasona demonstrou variações circadianas. No entanto, as diretrizes clínicas para a dosagem de dexametasona baseiam-se principalmente na condição específica a ser tratada e em fatores individuais do paciente, em vez de princípios cronofarmacológicos estritos. Para condições que requerem terapia prolongada, doses únicas diárias são frequentemente administradas pela manhã para minimizar a interrupção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA).

Mecanismo de Ação:

A dexametasona é um glicocorticoide sintético potente com atividade mineralocorticoide mínima. Ela exerce seus efeitos por meio de:

- **Ligação a Receptores de Glicocorticoide Intracelulares:** A dexametasona difunde-se para dentro das células e liga-se a receptores específicos de glicocorticoide no citoplasma.
- **Ativação do Receptor e Translocação Nuclear:** O complexo receptor-ligante ativado é translocado para o núcleo da célula.
- **Modulação da Expressão Gênica:** No núcleo, esse complexo se liga a sequências específicas de DNA chamadas elementos de resposta aos glicocorticoides (GREs), levando à alteração da transcrição gênica. Isso pode resultar tanto na supressão (transrepressão) quanto na indução (transativação) de vários genes.
- **Efeitos Anti-inflamatórios e Imunossupressores:** A modulação da expressão gênica leva a: Diminuição da produção de mediadores pró-inflamatórios, como citocinas (p. ex., interleucinas, TNF-alfa), prostaglandinas e leucotrienos. Isso é alcançado pela inibição da atividade de fatores de transcrição como NF-κB e AP-1 e pela indução da produção de proteínas anti-inflamatórias.

Supressão da função das células imunes pela redução da atividade e proliferação de linfócitos e outras células imunes.

Inibição da migração de neutrófilos e diminuição da produção de moléculas de adesão.

Outros Efeitos: A dexametasona também afeta o metabolismo de carboidratos, proteínas e gorduras e tem vários efeitos em outros sistemas orgânicos.

Farmacocinética:

- **Absorção:** A dexametasona é bem absorvida após administração oral, intramuscular e intravenosa. A absorção tópica varia dependendo da formulação e da condição da pele. O tempo para atingir a concentração máxima (T_{máx}) após administração oral é tipicamente de 1 a 2 horas.
- **Distribuição:** A dexametasona é amplamente distribuída por todo o corpo e atravessa a barreira hematoencefálica e a placenta. Aproximadamente 77% da sua ligação às proteínas plasmáticas é observada.
- **Metabolismo:** A dexametasona é metabolizada principalmente no fígado pelo sistema enzimático CYP3A4 em metabólitos inativos.
- **Eliminação:** A meia-vida de eliminação da dexametasona é relativamente longa, variando de 3 a 5 horas. No entanto, sua meia-vida biológica (duração da ação farmacológica) é muito maior, tipicamente de 36 a 54 horas, devido à sua ação intracelular.

Farmacodinâmica:

A dexametasona é um glicocorticoide altamente potente, com efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores significativamente mais intensos do que os do cortisol endógeno. Sua longa meia-vida biológica permite a administração de uma dose única diária ou em menor frequência, dependendo da condição a ser tratada. Os efeitos clínicos estão relacionados à modulação da expressão gênica, levando a uma ampla gama de respostas fisiológicas. Os efeitos farmacodinâmicos específicos observados dependem do tecido-alvo e da condição subjacente.

⌘ Fosfato Sódico de Prednisolona 3 mg/mL

Interações:

- Barbitúricos, Fenitoína, Efedrina, Rifampicina: Esses medicamentos podem induzir enzimas hepáticas, aumentando o metabolismo da prednisolona e potencialmente diminuindo sua eficácia.
 - Ciclosporina: Pode ocorrer inibição mútua do metabolismo, levando ao aumento das concentrações plasmáticas de um ou de ambos os medicamentos.
 - Estrogênios: Podem diminuir o metabolismo da prednisolona, aumentando seus níveis e o potencial para efeitos colaterais.
 - Cetoconazol: Pode inibir o metabolismo da prednisolona, levando ao aumento das concentrações plasmáticas.
 - Varfarina: Corticosteroides podem afetar o efeito anticoagulante da varfarina; monitore o INR atentamente.
 - Aspirina e outros AINEs: Aumento do risco de ulceração e sangramento gastrointestinal.
 - Diuréticos: Podem aumentar a perda de potássio (hipocalemia).
 - Anfotericina B: Aumento do risco de hipocalemia.
 - Digitálicos: Aumento do risco de arritmias devido à hipocalemia.
 - Medicamentos anticolinesterásicos: Podem antagonizar o efeito na miastenia gravis.
 - Certas vacinas: Corticosteroides podem suprimir a resposta imunológica, reduzindo potencialmente a eficácia das vacinas, especialmente as vacinas vivas.
- Medicamentos antidiabéticos (orais e insulina): A prednisolona pode aumentar os níveis de glicose no sangue, potencialmente exigindo doses mais altas de medicamentos antidiabéticos.

Álcool: Aumento do risco de irritação gastrointestinal e sangramento.

Os pacientes devem sempre informar seu médico sobre todos os medicamentos que estão tomando.

Cronofarmacologia:

Glicocorticoides como a prednisolona estão envolvidos e são influenciados pelos ritmos circadianos do corpo. Os níveis endógenos de cortisol são mais elevados pela manhã.

Alguns estudos sugerem que a administração de glicocorticoides pela manhã pode minimizar a perturbação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA).

Na artrite reumatoide, algumas pesquisas indicam que a administração noturna de prednisolona pode ser mais eficaz no controle da rigidez e dor matinais, que seguem um padrão circadiano.

No entanto, para o fosfato sódico de prednisolona, recomendações específicas de dosagem para o horário do dia baseadas na cronofarmacologia ainda não são práticas clínicas padrão para todas as condições. O horário da administração é frequentemente guiado pela doença específica a ser tratada e pelo julgamento clínico do médico.

Mecanismo de Ação:

A prednisolona é um glicocorticoide sintético com propriedades predominantemente glicocorticoides e mínimas de mineralocorticoides. O fosfato sódico de prednisolona é um pró-fármaco hidrossolúvel que é rapidamente convertido na prednisolona ativa no corpo por fosfatases. A prednisolona exerce seus efeitos por meio de:

- Ligação a Receptores de Glicocorticoides Intracelulares: A prednisolona difunde-se através das membranas celulares e liga-se a receptores específicos de glicocorticoides no citoplasma.
- Formação de um Complexo Receptor-Esteroide: O complexo receptor-esteroide ativado é translocado para o núcleo.
- Modulação da Expressão Gênica: No núcleo, esse complexo liga-se aos elementos

de resposta aos glicocorticoides (GRES) no DNA, levando a:

- Aumento da transcrição (indução) de proteínas anti-inflamatórias: como a lipocortina-1, que inibe a fosfolipase A2, reduzindo a produção de prostaglandinas e leucotrienos.
- Diminuição da transcrição (repressão) de mediadores pró-inflamatórios: como citocinas (p. ex., IL-1, IL-6, TNF-alfa), quimiocinas e moléculas de adesão.
- Efeitos Não Genômicos: A prednisolona também pode ter efeitos não genômicos rápidos, interagindo com receptores de superfície celular e influenciando as vias de sinalização.

Essas ações resultam em potentes efeitos anti-inflamatórios, imunossupressores e metabólicos.

Farmacocinética:

- Absorção: A prednisolona é rápida e bem absorvida pelo trato gastrointestinal após administração oral. A solução oral de fosfato sódico de prednisolona pode produzir um pico plasmático ligeiramente maior e mais rápido em comparação com os comprimidos.
- Distribuição: A prednisolona é amplamente distribuída por todo o corpo. 70-90% dela se liga às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina e à globulina ligadora de corticoides (CBG).
- Metabolismo: A prednisolona é metabolizada principalmente no fígado por reações de redução e oxidação, seguidas de conjugação com sulfato e ácido glicurônico.
- Eliminação: Os metabólitos são excretados principalmente pelos rins na urina. A meia-vida plasmática da prednisolona é tipicamente de 2 a 4 horas, mas seus efeitos biológicos persistem por mais tempo devido à sua influência na expressão gênica.

Farmacodinâmica:

A prednisolona é um glicocorticoide potente com efeitos significativos em vários sistemas fisiológicos:

- Ação anti-inflamatória: Inibe a resposta inflamatória, reduzindo a produção e a liberação de mediadores inflamatórios e suprimindo a migração de células inflamatórias.
- Ação imunossupressora: Suprime o sistema imunológico, reduzindo a atividade e o número de linfócitos e outras células imunes.

Efeitos metabólicos: Afeta o metabolismo de carboidratos.

⌘ Prednisona 5 mg & 20mg

Interações:

- Pode aumentar os riscos de ulceração GI ou hemorragia com álcool, anticoagulantes, estreptoquinase, uroquinase.
- Pode aumentar os riscos de toxicidade do fígado.
- Essa substância em interação com anti-inflamatórios não esteroidais, álcool e anticoagulantes apresenta risco de ulceração gastrointestinal e hemorragia.
- Em caso de interação com anticolinérgicos pode causar aumento da pressão intraocular.
- Pacientes em uso concomitante de prednisolona e hipoglicemiante oral ou insulina devem ter a dose de seu medicamento antidiabético ajustado, pela tendência do glicocorticoide à hiperglicemia.
- Pode haver alteração do metabolismo e efeito de remédios antitireoideanos ou hormônio tireoideanos, estrogênios, diuréticos, barbituratos e outros medicamentos de metabolismo hepático.

Cronofarmacologia:

A dose inicial de Prednisona para adultos pode variar de 5 mg a 60 mg diários, dependendo da doença em tratamento. Em situações de menor gravidade, doses mais baixas deverão ser suficientes, enquanto que determinados pacientes

necessitam de doses iniciais mais elevadas.

Mecanismo de ação:

Tem duas principais formas de ação a genética e não genética. É semelhante ao cortisol, hormônio que por sua configuração lipofílica, tem facilidade em ultrapassar a barreira celular e se ligar aos receptores GR, localizados no citoplasma, que se juntam aos receptores GC do núcleo e iniciam a alteração dos fatores de transcrição, ativando ou inibindo genes.

Farmacocinética:

- **Absorção:** A prednisona é rapidamente e bem absorvida após administração oral. A prednisolona, sua forma ativa, atinge concentrações plasmáticas máximas entre 1 e 2 horas após a ingestão. A biodisponibilidade oral da prednisolona é geralmente alta, em torno de 70-90%.

- **Distribuição:** A prednisolona liga-se extensamente às proteínas plasmáticas, principalmente à globulina de ligação a corticosteroides (CBG ou transcortina) e à albumina. A ligação à CBG é saturável, de modo que em doses mais altas, uma maior proporção da droga circula na forma livre (ativa). A prednisolona distribui-se amplamente pelos tecidos corporais e atravessa a barreira hematoencefálica.

- **Metabolismo:** A prednisona é convertida em prednisolona no fígado pela enzima 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1. A prednisolona é subsequentemente metabolizada no fígado por redução e conjugação com ácido glicurônico e sulfato, formando metabólitos inativos.

- **Eliminação:** Os metabólitos inativos da prednisolona são excretados principalmente pelos rins na urina. A meia-vida plasmática da prednisolona é de aproximadamente 2 a 4 horas, mas seus efeitos biológicos podem durar mais tempo devido à sua ação no nível genômico.

Farmacodinâmica

A prednisolona é um glicocorticoide sintético que exerce seus efeitos ligando-se a receptores de glicocorticoides (GR) intracelulares. O complexo receptor-glicocorticoide transloca-se para o núcleo da célula, onde interage com sequências específicas de DNA, alterando a transcrição de genes. Isso leva à síntese aumentada de certas proteínas e à síntese diminuída de outras, resultando em uma ampla gama de efeitos fisiológicos:

- **Ações Anti-inflamatórias:** A prednisolona inibe a produção e a liberação de mediadores inflamatórios, como prostaglandinas, leucotrienos, citocinas (por exemplo, interleucina-1, fator de necrose tumoral alfa) e quimiocinas. Isso ocorre através da inibição da fosfolipase A2 (enzima que libera o ácido araquidônico, precursor desses mediadores) pela indução da lipocortina, e pela supressão da expressão de genes pró-inflamatórios.

- **Ações Imunossupressoras:** A prednisolona suprime a função de várias células do sistema imunológico, incluindo linfócitos T e B, macrófagos e neutrófilos. Ela reduz a produção de anticorpos e citocinas envolvidas na resposta imune, além de inibir a migração de células inflamatórias para o local da inflamação.

- **Efeitos Metabólicos:** A prednisolona afeta o metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios. Ela aumenta a gliconeogênese (produção de glicose pelo fígado), diminui a utilização periférica de glicose e pode levar à hiperglicemia. Promove o catabolismo proteico, resultando em perda de massa muscular e balanço nitrogenado negativo. Estimula a lipólise e a lipogênese, com redistribuição da gordura corporal em tratamentos prolongados (lipodistrofia).

- **Efeitos Endócrinos:** A prednisolona suprime a liberação de corticotrofina (ACTH) pela hipófise, levando à diminuição da produção endógena de corticosteroides pelas glândulas adrenais (supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal - HHA).

- **Efeitos no Equilíbrio Hidroeletrolítico:** A prednisolona possui atividade mineralocorticoide leve, podendo causar retenção de sódio e água e aumentar a excreção de potássio, embora esses efeitos sejam menos pronunciados do que com a hidrocortisona ou a aldosterona.

A intensidade e a natureza dos efeitos farmacodinâmicos da prednisolona dependem da dose, da duração do tratamento e da sensibilidade individual do paciente. Em doses farmacológicas, seus efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores são amplamente utilizados terapêuticamente.

✿ Succinato Sódico de Hidrocortisona 100 mg & 500 mg

Interações:

- Pode aumentar os riscos de ulceração gastrointestinal ou hemorragia com: Aspirina, indometacina, outros analgésicos não esteróides.
- Pode ter sua ação diminuída por: barbitúricos, carbamazepina, fosfenitína, fenitoína, rifampicina, indutores das enzimas hepáticas.
- Pode aumentar a toxicidade de: ciclosporina.
- Pode aumentar os riscos de reação adversas de: vacina de vírus vivo ou outras imunizações.
- Pode aumentar (e as vezes diminuir) a ação de: anticoagulantes orais.
- Pode agravar a queda de potássio no sangue com: medicamentos com poupadores de potássio como tiazídicos, anfotericina B (injetável), inibidores da anidrase carbônica.
- Pode aumentar os níveis de glicose, podendo exigir ajustes de dose de: antidiabéticos orais, insulina.
- Pode aumentar os riscos de arritmias e toxicidade digital com: digitálicos.
- Pode diminuir a ação de diuréticos, salicilato.
- Pode aumentar os riscos de edemas e aumentos da pressão sanguínea com: medicamentos ou alimentos contendo sal.
- Pode (se usado por longo prazo) diminuir a ação de crescimento de: somatrem, somatropina.
- Pode sofrer alteração do seu metabolismo com: mitotano.
- Pode dificultar a ação de: Suplementos de potássio.
- Pode causar edema pulmonar em gestantes com: ritodrina.

Cronofarmacologia:

Administrar de acordo com o ritmo circadiano do corpo pode melhorar a eficácia do tratamento, minimizar os efeitos adversos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Mecanismo de Ação:

O succinato sódico de hidrocortisona é um sal solúvel em água da hidrocortisona, um corticosteroide natural produzido pelas glândulas adrenais. Após a administração, o succinato sódico de hidrocortisona é rapidamente hidrolisado à hidrocortisona ativa. A hidrocortisona exerce seus efeitos ligando-se a receptores de glicocorticoides intracelulares. O complexo receptor-hormônio então transloca para o núcleo, onde se liga a sequências específicas de DNA chamadas elementos de resposta a glicocorticoides (GREs). Essa ligação modula a transcrição de vários genes, resultando em:

Aumento da transcrição de proteínas anti-inflamatórias: Como a lipocortina-1, que inibe a fosfolipase A2, reduzindo a produção de prostaglandinas e leucotrienos.

Diminuição da transcrição de proteínas pró-inflamatórias: Como citocinas (IL-1, IL-6, TNF-alfa), quimiocinas e moléculas de adesão.

Além dos efeitos genômicos, os corticosteroides também podem ter efeitos não genômicos mais rápidos, interagindo com receptores na superfície celular ou diretamente com componentes celulares.

Farmacocinética:

- Absorção: O succinato sódico de hidrocortisona é administrado por via intravenosa

ou intramuscular, resultando em absorção rápida e biodisponibilidade completa (após a conversão à hidrocortisona).

- **Distribuição:** A hidrocortisona é amplamente distribuída nos tecidos corporais. Liga-se às proteínas plasmáticas, principalmente à globulina de ligação a corticosteroides (CBG) e à albumina. A ligação proteica é dependente da concentração.

- **Metabolismo:** A hidrocortisona é metabolizada principalmente no fígado por enzimas redutases e desidrogenases, e os metabólitos são conjugados com ácido glicurônico e sulfato.

- **Eliminação:** Os metabólitos inativos são excretados principalmente na urina. Uma pequena quantidade de hidrocortisona não metabolizada também é excretada na urina. A meia-vida plasmática da hidrocortisona é de aproximadamente 1,5 a 2 horas.

Farmacodinâmica:

A hidrocortisona possui efeitos glicocorticoides e mineralocorticoides. Em doses farmacológicas, seus principais efeitos incluem:

Anti-inflamatório: Reduz a inflamação pela inibição da produção e liberação de mediadores inflamatórios (prostaglandinas, leucotrienos, citocinas) e pela supressão da migração de células inflamatórias. Estabiliza as membranas lisossomais dos leucócitos, prevenindo a liberação de enzimas destrutivas.

Imunossupressor: Suprime a resposta imune humoral e celular, reduzindo a atividade e o volume dos tecidos linfoides e interferindo na ação dos linfócitos e macrófagos.

- **Metabólico:** Afeta o metabolismo de carboidratos (aumenta a gliconeogênese), proteínas (aumenta o catabolismo) e lipídios (promove a lipólise e a redistribuição da gordura corporal em uso prolongado).

- **Eletrolítico:** Possui atividade mineralocorticoide, promovendo a retenção de sódio e água e aumentando a excreção de potássio, embora em menor grau que a aldosterona.

- **Endócrino:** Suprime a secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise, levando à supressão da produção endógena de corticosteroides em uso prolongado (supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal - HHA).

A potência glicocorticoide da hidrocortisona é considerada 1 (em comparação com a dexametasona, que é cerca de 25 vezes mais potente). Sua atividade mineralocorticoide é também considerada 1 (em comparação com a fludrocortisona, que é muito mais potente).

O succinato sódico de hidrocortisona é frequentemente usado em situações de emergência onde uma resposta rápida é necessária devido à sua solubilidade e rápida conversão à forma ativa após a administração intravenosa.

✿ Acetato de Betametasona + Fosfato Dissódico de Betametasona 3 mg/mL + 3 mg/mL

Interações:

- O uso concomitante de fenobarbital, rifampicina, fenitoína ou efedrina pode aumentar o metabolismo do corticosteróide, reduzindo, assim, seus efeitos terapêuticos.

- Pacientes que estejam recebendo corticosteróides e estrogênios concomitantemente deverão ser observados devido a possível ocorrência de exacerbação dos efeitos dos corticosteróides.

- O uso concomitante de corticosteróides com diuréticos depletos de potássio pode aumentar a hipocalcemia.

- O uso concomitante de corticoides com glicosídeos cardíacos pode aumentar a possibilidade de arritmias ou intoxicação digitalica associada à hipocalcemia.

- Os corticóides podem aumentar a depleção de potássio causada pela anfotericina B. Em todos os pacientes em uso de digitálicos, diuréticos depletos de potássio e

anfotericina B, as concentrações dos eletrólitos séricos, principalmente os níveis de potássio, deverão ser monitorizadas cuidadosamente.

- O uso concomitante de corticosteróides com anticoagulantes cumarínicos pode aumentar ou diminuir os efeitos anticoagulantes, havendo necessidade de ajustes posológicos.
- Os corticosteróides podem diminuir as concentrações sanguíneas dos salicilatos. O ácido acetilsalicílico deve ser utilizado com cuidado em associação aos corticosteróides em pacientes com hipoprotrombinemia. Quando os corticosteróides forem administrados a diabéticos, poderão ser necessários reajustes posológicos dos antidiabéticos orais e da insulina.

Terapia concomitante com glicocorticoides pode inibir a resposta à somatotropina.

- Os efeitos combinados de antiinflamatórios não esteróides ou álcool com corticóides podem resultar em aumento da ocorrência ou da gravidade de ulcerações gastrintestinais.

Cronofarmacologia:

Sabe-se que os corticosteroides, incluindo a betametasona, interagem com os ritmos circadianos do corpo. Os níveis endógenos de cortisol atingem o pico pela manhã. Alguns estudos sugerem que o horário da administração dos corticosteroides pode influenciar sua eficácia e perfil de efeitos colaterais. No entanto, as recomendações posológicas cronofarmacológicas específicas para acetato de betametasona + fosfato dissódico de betametasona não estão bem estabelecidas na prática clínica de rotina.

O momento da administração deste produto combinado é guiado principalmente pela condição específica a ser tratada e pela duração desejada do efeito, considerando o rápido início do efeito do componente fosfato e a liberação sustentada do componente acetato.

Mecanismo de Ação:

A betametasona é um glicocorticoide sintético que exerce seus efeitos por meio de: Ligação aos Receptores de Glicocorticoide Intracelulares: A betametasona difunde-se nas células e liga-se a receptores específicos de glicocorticoide no citoplasma.

- Formação de um Complexo Receptor-Esteróide: O complexo receptor-esteróide ativado move-se então para o núcleo da célula.
- Modulação da Expressão Gênica: No núcleo, o complexo liga-se aos elementos de resposta aos glicocorticoides (GRES) no DNA, levando a:

Aumento da transcrição de proteínas anti-inflamatórias: como a lipocortina-1, que inibe a fosfolipase A2, reduzindo a produção de prostaglandinas e leucotrienos.

Diminuição da transcrição de mediadores pró-inflamatórios: como citocinas (p. ex., IL-1, IL-6, TNF-alfa), quimiocinas e moléculas de adesão.

Efeitos Não Genômicos: A betametasona também pode ter efeitos rápidos ao interagir com receptores da superfície celular e influenciar as vias de sinalização.

A combinação dos dois ésteres visa proporcionar alívio imediato (do fosfato) e ação prolongada (do acetato), oferecendo diferentes taxas de liberação de betametasona e subsequente ativação do receptor.

Farmacocinética:

- Absorção - Fosfato Dissódico de Betametasona: Por ser solúvel em água, é rapidamente absorvido após injeção intramuscular ou local, levando a um rápido início de ação.

- Acetato de Betametasona: Sua baixa solubilidade resulta em absorção lenta no local da injeção, proporcionando uma liberação sustentada de betametasona por um período mais prolongado.

- Distribuição: A betametasona é amplamente distribuída pelo corpo e liga-se moderadamente (cerca de 65%) às proteínas plasmáticas. Pode atravessar a placenta.

- Metabolismo: A betametasona é metabolizada principalmente no fígado via enzimas CYP3A4.

- **Eliminação:** Os metabólitos são excretados principalmente pelos rins. A meia-vida terminal da betametasona após administração intramuscular da combinação fosfato/acetato é relatada em cerca de 12-13 horas, refletindo a contribuição de ambos os ésteres. O éster acetato atua como um pró-fármaco ou reservatório, conferindo características de liberação sustentada.

Farmacodinâmica:

A betametasona é um glicocorticoide potente com alta atividade anti-inflamatória e imunossupressora e efeitos mineralocorticoides mínimos. A combinação dos dois ésteres resulta em um perfil farmacodinâmico bifásico:

Início rápido: O componente fosfato dissódico da betametasona proporciona uma rápida redução da inflamação e dos sintomas associados.

Ação Prolongada: O componente acetato de betametasona é absorvido e metabolizado lentamente, resultando em um efeito terapêutico prolongado que pode durar de vários dias a semanas, dependendo da dose e do local da injeção.

O equilíbrio entre a liberação rápida e a liberação prolongada permite o alívio imediato dos sintomas e o controle a longo prazo de condições inflamatórias e imunomediadas.

18. DESCONGESTIONANTES NASAIS

✿ Budesonida 32 mcg/dose & 64 mcg/dose

Interações:

A budesonida inalatória ou administrada por via nasal geralmente resulta em disponibilidade sistêmica muito baixa, limitando assim o potencial para interações medicamentosas significativas. No entanto, algumas interações são teoricamente possíveis ou foram observadas com doses sistêmicas mais altas de budesonida:

- **Inibidores fortes do CYP3A4** (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina): Esses medicamentos podem inibir significativamente o metabolismo da budesonida no fígado, levando ao aumento da exposição sistêmica e potencialmente aumentando o risco de efeitos colaterais sistêmicos dos corticosteroides, como síndrome de Cushing e supressão adrenal. Recomenda-se cautela e monitoramento se o uso concomitante for necessário.

- **Suco de toranja:** Pode inibir o CYP3A4 na parede intestinal e no fígado, potencialmente levando a um leve aumento dos níveis sistêmicos de budesonida. A significância clínica desta interação com budesonida inalatória/nasal é provavelmente menor, mas deve ser considerada.

- **Outros corticosteroides:** Os efeitos sistêmicos podem ser aditivos se a budesonida for usada concomitantemente com corticosteroides orais ou injetáveis.

É importante observar que as interações são menos prováveis e menos graves com as baixas doses normalmente usadas em sprays nasais, em comparação com formulações orais ou inalatórias de alta dose.

Cronofarmacologia:

Embora os níveis endógenos de cortisol sigam um ritmo circadiano (pico pela manhã, menor à noite), as recomendações de dosagem cronofarmacológicas específicas para o spray nasal de budesonida não são padronizadas. O spray nasal de budesonida é normalmente administrado uma ou duas vezes ao dia, frequentemente sem instruções específicas sobre o horário. No entanto, alguns indivíduos podem achar que usá-lo pela manhã ajuda a controlar os sintomas diurnos, enquanto outros podem preferir o

uso noturno se os sintomas piorarem à noite ou pela manhã. A longa meia-vida do metabólito ativo pode permitir flexibilidade no horário da dosagem.

Mecanismo de Ação:

A budesonida é um potente corticosteroide sintético que exerce um efeito anti-inflamatório local na mucosa nasal. Seu mecanismo de ação envolve: **Ligação aos Receptores de Glicocorticoides:** A budesonida se liga aos receptores de glicocorticoides (RGs) intracelulares na mucosa nasal.

Modulação da Expressão Gênica: O complexo budesonida-GR ativado é translocado para o núcleo e se liga aos elementos de resposta aos glicocorticoides (GRES) no DNA. Isso leva a:

Aumento da transcrição de proteínas anti-inflamatórias: Como a lipocortina-1, que inibe a fosfolipase A2, reduzindo a produção de mediadores inflamatórios como prostaglandinas e leucotrienos.

Diminuição da transcrição de mediadores pró-inflamatórios: Como citocinas (p. ex., IL-1, IL-6, TNF-alfa), quimiocinas e moléculas de adesão envolvidas na resposta inflamatória alérgica.

Inibição de células inflamatórias: A budesonida inibe a ativação e a migração de células inflamatórias, como mastócitos, eosinófilos, neutrófilos, linfócitos T, macrófagos e células dendríticas, para a mucosa nasal.

Redução da hiperresponsividade das vias aéreas: Ao reduzir a inflamação, a budesonida ajuda a diminuir a congestão nasal, a rinorreia, os espirros e a coceira associados à rinite alérgica.

A budesonida possui alta afinidade pelo receptor de glicocorticoide e exibe uma alta relação entre potência anti-inflamatória tópica e atividade sistêmica devido ao extenso metabolismo de primeira passagem por ingestão.

Farmacocinética:

- **Absorção:** Quando administrada por via intranasal, a budesonida é parcialmente absorvida sistemicamente. A extensão da absorção sistêmica depende da formulação, do sistema de administração e das características da mucosa nasal.

- **Distribuição:** A budesonida possui alto grau de ligação às proteínas plasmáticas (85-90%). Seu volume de distribuição é relativamente grande.

- **Metabolismo:** A budesonida sofre extenso metabolismo de primeira passagem no fígado, principalmente pela isoenzima CYP3A4 do citocromo P450, formando dois metabólitos principais: 16 α -hidroxiprednisolona e 6 β -hidroxibudesonida. Esses metabólitos têm atividade glicocorticoide insignificante (<1% da budesonida).

- **Eliminação:** Os metabólitos são excretados principalmente na urina. A meia-vida de eliminação da budesonida é de aproximadamente 2 a 3 horas.

Devido ao extenso metabolismo de primeira passagem, a biodisponibilidade sistêmica da budesonida administrada por via nasal é baixa, o que contribui para seu perfil de segurança favorável no tratamento local da rinite alérgica.

Farmacodinâmica:

O spray nasal de budesonida exerce um potente efeito anti-inflamatório local nas vias nasais, levando à redução dos sintomas da rinite alérgica.

Ação anti-inflamatória local: Reduz a congestão nasal, rinorreia, espirros e coceira, suprimindo a resposta inflamatória aos alérgenos.

Efeitos sistêmicos mínimos: Nas doses recomendadas, os efeitos sistêmicos são geralmente mínimos devido à baixa biodisponibilidade sistêmica. No entanto, em doses mais altas ou com o uso prolongado, os efeitos sistêmicos dos corticosteroides podem ser minimizados.

⊗ Cloreto de Sódio + Cloreto de Benzalcônio 9 mg/mL + 0,1 mg/mL

Interações:

Como este produto é principalmente uma solução nasal tópica com absorção sistêmica mínima de seus componentes nas doses recomendadas, interações medicamentosas significativas são improváveis.

Cloreto de Sódio (Soro Fisiológico): O cloreto de sódio é uma substância natural do corpo e geralmente é considerado inerte em termos de interações medicamentosas quando usado topicamente em soluções nasais.

Cloreto de Benzalcônio: Este é um antisséptico e conservante de amônio quaternário. Quando usado na baixa concentração presente em soluções nasais (0,1 mg/mL), a absorção sistêmica é mínima e interações medicamentosas significativas não são esperadas. Pode haver uma possibilidade teórica de interação se usado imediatamente antes de outros medicamentos nasais tópicos, potencialmente afetando sua absorção ou ação local, mas isso geralmente não é considerado clinicamente significativo. Geralmente, recomenda-se usar produtos nasais diferentes com alguns minutos de intervalo.

Cronofarmacologia:

O uso de soluções salinas nasais com cloreto de benzalcônio é principalmente sintomático e está relacionado à congestão nasal, ressecamento ou à necessidade de limpeza das vias nasais. Considerações cronofarmacológicas geralmente não são relevantes para este tipo de produto. Os usuários geralmente aplicam a solução conforme necessário ao longo do dia, independentemente dos ritmos circadianos.

Mecanismo de Ação:

Este produto combinado atua por meio de mecanismos físicos e antissépticos nas vias nasais

- Cloreto de Sódio (Soro Fisiológico):

- Hidratante: A solução salina ajuda a umidificar as vias nasais secas, aliviando o desconforto e prevenindo a formação de crostas.

Descongestionante: Ao criar um ambiente isotônico ou levemente hipertônico, a solução salina pode ajudar a extrair o excesso de fluido dos tecidos nasais inchados, proporcionando uma descongestão leve.

- Limpeza: As soluções salinas ajudam a enxaguar e limpar as vias nasais de irritantes, alérgenos, muco e resíduos.

Cloreto de Benzalcônio

- Antisséptico/Conservante: O cloreto de benzalcônio é um composto quaternário de amônio que atua como conservante na solução nasal para prevenir o crescimento de bactérias e outros microrganismos. Ele também possui algumas propriedades antissépticas, o que significa que pode ajudar a matar ou inibir o crescimento de certas bactérias e fungos nas vias nasais. No entanto, na baixa concentração utilizada, sua principal função é a preservação.

Farmacocinética:

Absorção: Cloreto de Sódio: Quando usado topicamente na cavidade nasal, a absorção sistêmica de cloreto de sódio é mínima em condições normais. Qualquer sódio absorvido é prontamente absorvido pelos mecanismos homeostáticos do corpo.

Cloreto de Benzalcônio: A absorção sistêmica de cloreto de benzalcônio de soluções nasais na concentração de 0,1 mg/mL também é considerada muito baixa. A maior parte da dose aplicada permanece localmente nas vias nasais e é eventualmente eliminada por transporte mucociliar.

Distribuição: Devido à absorção sistêmica mínima, a distribuição para outros tecidos corporais é insignificante para ambos os componentes.

Metabolismo: Quaisquer pequenas quantidades de cloreto de sódio absorvidas são processadas por processos fisiológicos normais e não sofrem metabolismo significativo no sentido tradicional. O cloreto de benzalcônio que pode ser absorvido sistemicamente é rapidamente metabolizado pelo fígado.

Eliminação: O cloreto de sódio é eliminado principalmente pelos rins, regulando o equilíbrio eletrolítico do corpo. Qualquer cloreto de benzalcônio minimamente absorvido é eliminado pelo fígado e rins.

Farmacodinâmica:

Os efeitos farmacodinâmicos desta combinação são principalmente locais na cavidade nasal:

- Hidratação e Limpeza: O componente salino umedece diretamente a mucosa nasal e remove fisicamente os irritantes e o excesso de muco, levando ao alívio do ressecamento e da congestão.

- Descongestão Leve: O efeito osmótico da solução salina pode ajudar a reduzir o inchaço nos tecidos nasais.

- Ação Preservativa e Antisséptica: O cloreto de benzalcônio previne a contaminação microbiana do produto e pode oferecer um leve efeito antisséptico local.

A combinação proporciona uma abordagem suave e não sistêmica à higiene nasal e ao alívio de sintomas nasais leves.

19. DIURÉTICOS**19.1 Sulfonamidas**

⌘ Furosemida 40mg & 10 mg/mL

Interações:

- Outros diuréticos: Aumento do risco de desidratação e distúrbios eletrolíticos. Anti-hipertensivos: Pode ocorrer hipotensão excessiva. Ajustes de dose podem ser necessários.

- Digoxina: A hipocalcemia induzida pela furosemida pode aumentar a toxicidade da digoxina. Monitorar os níveis de potássio.

- Lítio: A furosemida pode reduzir a excreção renal de lítio, aumentando o risco de toxicidade. Evitar o uso concomitante, se possível, ou monitorar rigorosamente os níveis de lítio.

- Aminoglicosídeos (antibióticos): Aumento do risco de ototoxicidade e nefrotoxicidade. Evitar o uso concomitante, especialmente em pacientes com insuficiência renal.

- AINs (Anti-inflamatórios não esteroidais): Podem reduzir o efeito diurético e natriurético da furosemida e aumentar o risco de nefrotoxicidade.

Corticosteroides: Aumento do risco de hipocalcemia.

- Antidiabéticos: A furosemida pode aumentar os níveis de glicose no sangue, necessitando ajustes na dose dos antidiabéticos.

- Relaxantes musculares (succinilcolina): A furosemida pode prolongar o bloqueio neuromuscular.

- Fenitoína: Pode diminuir o efeito diurético da furosemida.

- Probenecida: Pode reduzir a eficácia da furosemida.

- Metotrexato: A furosemida pode aumentar os níveis de metotrexato, elevando o risco de toxicidade.

Cisplatina: Aumento do risco de ototoxicidade e nefrotoxicidade.

- Álcool, barbituratos ou narcóticos: Podem potencializar a hipotensão ortostática.

Sucralfato: Pode diminuir a absorção da furosemida. Administrar com um intervalo de 2 horas.

Cronofarmacologia:

Estudos sobre a cronofarmacologia da furosemida em humanos mostraram resultados conflitantes. Uma pesquisa sugeriu que o tempo de administração não afetou significativamente a diurese e a excreção de eletrólitos. No entanto, outro estudo em ratos indicou variações diurnas no efeito diurético da furosemida, que foram influenciadas pelo bloqueio beta-adrenérgico. Atualmente, não há recomendações clínicas definitivas sobre o melhor horário de administração da furosemida com base na cronofarmacologia. A posologia geralmente é determinada pela condição clínica do paciente e pela resposta terapêutica.

Mecanismo de Ação:

A furosemida é um diurético de alça potente que atua nos rins para aumentar a

excreção de água e eletrólitos do corpo. Seu principal mecanismo de ação envolve:

- Inibição do cotransportador $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$: A furosemida inibe competitivamente o cotransportador de sódio-potássio-cloreto (NKCC2) localizado na membrana luminal da porção espessa ascendente da alça de Henle nos néfrons renais.
- Redução da reabsorção de eletrólitos: Ao bloquear esse cotransportador, a furosemida impede a reabsorção de sódio, potássio e cloreto do lúmen tubular para as células, resultando em aumento da excreção desses íons na urina.
- Aumento da excreção de água (diurese): O aumento da excreção de eletrólitos cria um gradiente osmótico que impede a reabsorção de água, levando a um aumento do volume urinário.
- Efeitos vasodilatadores: A furosemida também pode exercer efeitos vasodilatadores, possivelmente devido ao aumento da produção de prostaglandinas, o que contribui para a redução da pressão arterial e do pré-carregamento cardíaco. A ação da furosemida na alça de Henle é responsável por sua alta eficácia diurética, pois essa região normalmente reabsorve uma grande quantidade de sódio. A furosemida também pode aumentar a excreção de magnésio e cálcio.

Farmacocinética:

- Absorção: A furosemida é rapidamente absorvida após administração oral, com uma biodisponibilidade de cerca de 60%. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas em 1-2 horas. A absorção pode ser influenciada pela presença de alimentos. A formulação injetável (10 mg/mL) proporciona uma biodisponibilidade de 100% com administração intravenosa.
- Distribuição: A furosemida possui alta ligação a proteínas plasmáticas (principalmente albumina), em torno de 95%. Seu volume de distribuição é relativamente pequeno, indicando que se concentra principalmente no compartimento vascular.
- Metabolismo: Cerca de 50% da furosemida é metabolizada no fígado por conjugação com ácido glicurônico. O restante é excretado inalterado pelos rins.
- Eliminação: A furosemida é eliminada principalmente por excreção renal, tanto por filtração glomerular quanto por secreção tubular ativa através do sistema de transporte de ácidos orgânicos. A meia-vida de eliminação é curta, geralmente em torno de 1 hora em indivíduos com função renal normal, mas pode ser prolongada em pacientes com insuficiência renal.

Farmacodinâmica:

A furosemida é um diurético de ação rápida. Após a administração oral, a diurese geralmente começa dentro de 30-60 minutos, com efeito máximo em 1-2 horas e duração de ação de aproximadamente 6-8 horas. A administração intravenosa resulta em um início de ação ainda mais rápido.

Os principais efeitos farmacodinâmicos da furosemida incluem:

- Aumento da excreção urinária de sódio, cloreto e água: Levando à redução do volume extracelular e do edema.

Redução da pressão arterial: Devido à diminuição do volume sanguíneo e possivelmente aos efeitos vasodilatadores.

- Redução do pré-carregamento cardíaco: Beneficiando pacientes com insuficiência cardíaca.

Aumento da excreção de potássio, magnésio e cálcio: Podendo levar a distúrbios eletrolíticos.

- Diminuição da excreção de ácido úrico: Podendo levar à hiperuricemia.
- A resposta à furosemida está relacionada à concentração do fármaco na urina, onde exerce seu efeito no lúmen tubular. A eficácia da furosemida pode ser diminuída em pacientes com insuficiência renal grave devido à redução da sua secreção tubular.

19.2 Tiazidas

⌘ Hidroclorotiazida 25mg

Interações:

- Outros anti-hipertensivos: Pode potencializar o efeito hipotensor, levando à hipotensão excessiva.
- Lítio: HCTZ pode reduzir a excreção renal de lítio, aumentando o risco de toxicidade. A combinação geralmente deve ser evitada.
- Digoxina: A hipocalcemia induzida por HCTZ pode aumentar o risco de toxicidade digital.
- AINs (Anti-inflamatórios não esteroidais): Podem reduzir o efeito diurético e anti-hipertensivo da HCTZ.
- Corticosteroides: Aumentam o risco de hipocalcemia.
- Antidiabéticos (orais e insulina): HCTZ pode elevar os níveis de glicose no sangue, exigindo ajustes de dose.
- Barbitúricos, narcóticos e álcool: Podem potencializar a hipotensão ortostática.
- Colestiramina e colestipol: Podem diminuir a absorção da HCTZ. Recomenda-se administrar HCTZ 1 hora antes ou 4 horas após esses medicamentos.
- Suplementos de potássio e diuréticos poupadores de potássio: Podem aumentar o risco de hipercalemia.
- Bloqueadores neuromusculares não despolarizantes: O efeito pode ser prolongado.

Cronofarmacologia:

Estudos sobre a cronofarmacologia de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, são limitados e os resultados não são totalmente consistentes. Algumas pesquisas sugerem que a administração noturna de anti-hipertensivos pode proporcionar melhor controle da pressão arterial e proteção cardiovascular. Um estudo específico sobre diuréticos tiazídicos indicou que a administração noturna pode ser tão eficaz quanto a administração matinal na redução da pressão arterial, com possíveis benefícios adicionais em relação à regressão da massa ventricular esquerda. No entanto, as diretrizes clínicas atuais geralmente recomendam a administração pela manhã para evitar a noctúria (aumento da micção noturna). A decisão sobre o melhor horário de administração deve ser individualizada, considerando a resposta do paciente e outros medicamentos que ele possa estar tomando.

Mecanismo de Ação:

- Inibição do cotransportador Na^+-Cl^- : HCTZ inibe o cotransportador de sódio-cloreto (NCC) localizado na membrana apical das células do túbulo contorcido distal nos néfrons renais.
 - Aumento da excreção de sódio e cloreto: Ao bloquear esse cotransportador, HCTZ impede a reabsorção de sódio e cloreto do lúmen tubular, resultando em aumento da excreção desses eletrólitos na urina.
 - Aumento da excreção de água (diurese): O aumento da excreção de sódio e cloreto leva a um aumento da excreção de água devido ao gradiente osmótico.
- Efeitos vasculares: Acredita-se que, no tratamento da hipertensão crônica, os tiazídicos também exerçam um efeito vasodilatador, contribuindo para a redução da pressão arterial, embora o mecanismo exato não seja totalmente compreendido. Os tiazídicos são menos potentes como diuréticos em comparação com os diuréticos de alça, pois atuam em um segmento do néfron onde uma menor proporção de sódio é reabsorvida. Eles também tendem a diminuir a excreção de cálcio e ácido úrico.

Farmacocinética:

- Absorção: A hidroclorotiazida é bem absorvida após administração oral, com uma biodisponibilidade de aproximadamente 65-75%. A absorção ocorre principalmente no duodeno e jejuno superior. A presença de alimentos pode diminuir a taxa e a

extensão da absorção. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas em 1-5 horas.

- **Distribuição:** HCTZ se distribui no espaço extracelular e possui uma ligação proteica de 40-68%. Não há acúmulo significativo em tecidos, exceto nos rins.
- **Metabolismo:** A hidroclorotiazida sofre pouca ou nenhuma metabolização e é excretada principalmente inalterada na urina.
- **Eliminação:** A eliminação ocorre principalmente por secreção ativa nos túbulos renais. A meia-vida plasmática varia de 5,6 a 15 horas e pode ser prolongada em pacientes com insuficiência renal. Pelo menos 61% da dose oral é eliminada inalterada na urina dentro de 24 horas.

Farmacodinâmica:

A hidroclorotiazida é um diurético de ação moderada. Após a administração oral, a diurese geralmente começa dentro de 1-2 horas, com efeito máximo em 4 horas e duração de ação de 6-12 horas.

- Os principais efeitos farmacodinâmicos da hidroclorotiazida incluem:
Aumento da excreção urinária de sódio, cloreto e água: Resultando na redução do volume plasmático e do edema.
- **Redução da pressão arterial:** O mecanismo exato do efeito anti-hipertensivo não é totalmente conhecido, mas envolve a redução do volume plasmático e possivelmente efeitos diretos nos vasos sanguíneos.
- **Diminuição da excreção de cálcio:** Este efeito pode ser terapêutico na prevenção de cálculos renais de cálcio.
- **Aumento da excreção de potássio e magnésio:** Podendo levar a distúrbios eletrolíticos, especialmente em doses mais altas ou uso prolongado.
- **Aumento dos níveis de ácido úrico:** Podendo precipitar crises de gota em indivíduos suscetíveis.

Possível aumento dos níveis de glicose e lipídios: Especialmente em doses mais altas.

19.3 Antagonista da Aldosterona

✿ Espironolactona 25 e 100mg

Interações:

- **Eplerenona:** O uso concomitante é contraindicado devido ao risco aumentado de hipercalemia.
- **Outros diuréticos poupadores de potássio (amilorida, triantereno):** Aumentam significativamente o risco de hipercalemia.
- **Outros medicamentos que aumentam os níveis de potássio:** Incluindo alguns inibidores da ECA (enzima conversora de angiotensina), bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRAs), heparina de baixo peso molecular (enoxaparina) e alguns antibióticos (trimetoprima).
- **Inibidores da ECA (ramipril, lisinopril, enalapril) e BRAs (losartana, valsartana):** Aumentam o risco de hipercalemia e podem piorar a função renal.
- **Digoxina:** A espironolactona pode aumentar os níveis séricos de digoxina e alterar seus efeitos.
- **AINs (Anti-inflamatórios não esteroidais):** Podem reduzir o efeito diurético e anti-hipertensivo da espironolactona e aumentar o risco de nefrotoxicidade.
- **Lítio:** A espironolactona pode aumentar os níveis séricos de lítio, elevando o risco de toxicidade.
- **Colchicina:** Pode aumentar o risco de efeitos colaterais da colchicina.
- **Tratamentos para indigestão e infecções do trato urinário (UTIs) que contêm potássio:** Podem aumentar o risco de hipercalemia.
- **Suplementos de potássio e substitutos do sal que contêm potássio:** Risco significativo de hipercalemia.
- **Álcool, barbituratos ou narcóticos:** Podem potencializar a hipotensão ortostática.

Cronofarmacologia:

A evidência sobre a cronofarmacologia da espironolactona é limitada. A maioria dos

estudos sobre o ritmo circadiano e medicamentos anti-hipertensivos foca em outras classes, como diuréticos tiazídicos, betabloqueadores e inibidores da ECA. Atualmente, não há recomendações clínicas bem estabelecidas para o horário ideal de administração da espironolactona com base nos ritmos circadianos. A posologia é geralmente determinada pela condição clínica do paciente e pela resposta terapêutica.

Mecanismo de Ação:

A espironolactona é um antagonista específico da aldosterona, atuando principalmente através da ligação competitiva aos receptores de aldosterona no túbulo contorcido distal dos néfrons renais. Seus principais mecanismos de ação incluem:

- **Bloqueio dos receptores de aldosterona:** A espironolactona impede que a aldosterona se ligue aos seus receptores. A aldosterona normalmente promove a reabsorção de sódio e água e a excreção de potássio.
- **Aumento da excreção de sódio e água:** Ao bloquear a aldosterona, a espironolactona aumenta a excreção de sódio e água pelos rins, resultando em um efeito diurético.
- **Retenção de potássio:** A espironolactona diminui a excreção de potássio, sendo classificada como um diurético poupador de potássio.
- **Efeitos anti-hipertensivos:** Ao reduzir o volume de fluido extracelular e possivelmente por outros mecanismos, a espironolactona ajuda a diminuir a pressão arterial.
- **Atividade antiandrogênica:** A espironolactona também possui atividade antiandrogênica, competindo com os andrógenos pelos receptores androgênicos. Isso é responsável por alguns de seus usos e efeitos colaterais.

Farmacocinética:

- **Absorção:** A espironolactona é bem absorvida após administração oral (cerca de 90%), e a presença de alimentos pode aumentar sua absorção.
- **Distribuição:** A espironolactona e seu principal metabólito ativo, a canrenona, possuem alta ligação a proteínas plasmáticas (mais de 90%).
- **Metabolismo:** A espironolactona é rápida e extensivamente metabolizada no fígado. Seus metabólitos, incluindo a canrenona e a 7- α -tiometilespironolactona, também são ativos e contribuem para os efeitos terapêuticos.
- **Eliminação:** Os metabólitos são excretados principalmente na urina e, em menor grau, na bile. A meia-vida da espironolactona é relativamente curta (cerca de 1-2 horas), enquanto a meia-vida da canrenona é mais longa (13-24 horas), o que contribui para a duração do efeito.

Farmacodinâmica:

A espironolactona atua como um diurético poupador de potássio e anti-hipertensivo.

- **Efeito diurético:** O efeito diurético pode ser retardado por 2-3 dias quando a espironolactona é usada isoladamente.
- **Efeito anti-hipertensivo:** O efeito anti-hipertensivo máximo pode ser retardado por 2-3 semanas.
- **Poupador de potássio:** Reduz a excreção de potássio, o que é benéfico em condições com perda excessiva de potássio, mas pode levar à hipercalemia em pacientes com função renal comprometida ou em uso de outros medicamentos que aumentam o potássio.
- **Antiandrogênico:** Pode ser utilizada no tratamento de condições dependentes de andrógenos, como hirsutismo e acne em mulheres, devido à sua capacidade de bloquear os receptores androgênicos. Esse efeito também está relacionado a alguns de seus efeitos colaterais.

✿ *Mikania Glomerata*(Guaco) 0,1 mL/mL (80 mg/mL de Cumarina)

Interações:

- **Anticoagulantes** (Varfarina, Acenocumarol): A cumarina possui propriedades anticoagulantes e pode potencializar o efeito desses medicamentos, aumentando o risco de sangramentos. O uso concomitante requer extrema cautela e monitoramento rigoroso do INR (Índice Internacional Normalizado).
- **Antiagregantes plaquetários** (Aspirina, Clopidogrel): O Guaco pode aumentar o risco de sangramento quando utilizado com antiagregantes plaquetários devido aos seus potenciais efeitos na coagulação.
- **Hepatotóxicos**: Embora o Guaco seja geralmente considerado seguro nas doses recomendadas, a cumarina em altas concentrações pode apresentar hepatotoxicidade em algumas pessoas. O uso concomitante com outros medicamentos hepatotóxicos pode aumentar esse risco.
- **Medicamentos metabolizados por enzimas hepáticas** (CYP2A6, CYP2E1): A cumarina pode inibir ou induzir certas enzimas do citocromo P450, afetando o metabolismo de outros fármacos que utilizam essas vias. Isso pode levar a alterações nos níveis e efeitos desses medicamentos. É importante ter cautela com medicamentos como paracetamol (CYP2E1) e alguns antidepressivos. É fundamental informar o médico sobre o uso de Guaco, especialmente se estiver utilizando outros medicamentos.

Cronofarmacologia:

Atualmente, não há estudos significativos publicados sobre a cronofarmacologia específica da *Mikania glomerata* (Guaco) ou da cumarina. A maioria dos estudos se concentra nos efeitos terapêuticos e na composição química da planta. Portanto, não existem recomendações estabelecidas sobre o melhor horário para a administração do Guaco com base nos ritmos circadianos. A posologia geralmente é orientada pelos sintomas e pela resposta individual.

Mecanismo de Ação:

- **Ação Broncodilatadora**: Alguns estudos sugerem que o Guaco pode promover o relaxamento da musculatura lisa brônquica, o que contribui para o alívio da tosse e da dificuldade respiratória. O mecanismo exato não está totalmente elucidado, mas pode envolver a modulação de canais de cálcio ou a ação em receptores muscarínicos.
- **Ação Expectorante**: O Guaco é tradicionalmente utilizado como expectorante, auxiliando na eliminação do muco das vias aéreas. Isso pode ocorrer através do aumento da produção de secreções brônquicas ou da alteração de sua viscosidade.
- **Ação Anti-inflamatória**: Alguns componentes do Guaco, incluindo a cumarina, demonstraram atividade anti-inflamatória em estudos *in vitro* e em modelos animais, possivelmente através da inibição da produção de mediadores inflamatórios.
- **Ação Antialérgica**: Há evidências preliminares de que o Guaco pode apresentar atividade antialérgica, embora os mecanismos envolvidos ainda estejam sendo investigados.
- **Ação Antisséptica**: Alguns estudos indicam que extratos do Guaco podem ter atividade antimicrobiana contra certos microrganismos.

A cumarina, em particular, tem sido associada a algumas dessas atividades, mas outros constituintes da planta, como flavonoides e óleos essenciais, também podem contribuir para os efeitos terapêuticos observados.

Farmacocinética:

A farmacocinética dos componentes do Guaco, incluindo a cumarina, ainda não está

completamente elucidada em humanos. Alguns dados disponíveis incluem:

- **Absorção:** A cumarina é absorvida pelo trato gastrointestinal. A taxa e a extensão da absorção podem variar dependendo da formulação e de fatores individuais.
- **Distribuição:** A cumarina é distribuída pelos tecidos do corpo e pode atravessar a barreira placentária. Sua ligação a proteínas plasmáticas é significativa.
- **Metabolismo:** A cumarina é metabolizada principalmente no fígado por enzimas do citocromo P450 (especialmente CYP2A6 e CYP2E1), resultando na formação de diversos metabólitos, incluindo a 7-hidroxycumarina. A velocidade do metabolismo pode variar entre indivíduos devido a polimorfismos genéticos nessas enzimas.
- **Eliminação:** Os metabólitos da cumarina são excretados principalmente na urina. A meia-vida da cumarina varia amplamente entre indivíduos, mas geralmente fica na faixa de 1 a 2 horas.

A farmacocinética de outros componentes ativos do Guaco ainda é menos compreendida.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica do Guaco envolve a interação de seus diversos componentes com diferentes sistemas do organismo:

- **Sistema Respiratório:** A ação broncodilatadora e expectorante contribui para o alívio dos sintomas de condições respiratórias como tosse, bronquite e asma.
- **Sistema Imunológico:** A atividade anti-inflamatória e antialérgica pode modular a resposta imune em processos inflamatórios e alérgicos.
- **Sistema Vascular:** A cumarina possui propriedades que podem afetar a coagulação sanguínea, interagindo com a síntese de fatores de coagulação dependentes da vitamina K.

A concentração de cumarina (80 mg/mL no extrato) é um fator importante a ser considerado devido ao seu potencial de interação com anticoagulantes e seus possíveis efeitos hepatotóxicos em doses elevadas ou em indivíduos susceptíveis. A resposta terapêutica e os potenciais efeitos adversos podem variar dependendo da dose, da formulação e da sensibilidade individual aos componentes do Guaco.

É crucial utilizar o Guaco sob orientação de um profissional de saúde, especialmente em concentrações elevadas de cumarina, devido ao risco de interações e efeitos adversos.

21. HIPOLIPEMIANTES

⌘ Sinvastatina 20mg & 40mg

Interações:

- Pode ter sua ação diminuída por colestiramina, colestipol.
- Pode aumentar a ação da warfarina, digoxina.
- Suco de toranja (grapefruit): Contém substâncias que inibem o CYP3A4 no intestino, podendo aumentar os níveis de sinvastatina no sangue e o risco de miopatia. O consumo de grandes quantidades de suco de toranja deve ser evitado durante o tratamento com sinvastatina.
- Varfarina e outros anticoagulantes cumarínicos: A sinvastatina pode aumentar o efeito anticoagulante, elevando o risco de sangramento. A monitorização do INR (Índice Internacional Normalizado) é recomendada ao iniciar ou alterar a dose de sinvastatina em pacientes que utilizam varfarina.
- Digoxina: Pode ocorrer um leve aumento nos níveis de digoxina quando utilizada com sinvastatina. A monitorização dos níveis de digoxina é recomendada.
- Betabloqueadores e outros anti-hipertensivos: A sinvastatina pode ter um efeito

aditivo na redução da pressão arterial.

- Ciclosporina: Além do risco de miopatia, os níveis de sinvastatina podem aumentar significativamente. O uso concomitante é contraindicado.

Cronofarmacologia:

Mais eficaz quando tomada à noite. Isso se deve ao ritmo circadiano do corpo na produção de colesterol, que atinge seu pico durante as horas noturnas. A enzima HMG-CoA redutase, alvo da sinvastatina, é mais ativa neste período, tornando a noite o momento ideal para a administração do medicamento. Estudos confirmam que pacientes que tomam sinvastatina à noite experimentam uma redução maior nos níveis de colesterol LDL em comparação com aqueles que tomam o medicamento pela manhã.

Mecanismo de ação:

Atua inibindo competitivamente a 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, que catalisa a biossíntese do colesterol.

A sinvastatina é um membro da classe de medicamentos conhecidos como inibidores da HMG-CoA redutase ou estatinas. Seu principal mecanismo de ação é a inibição competitiva da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase. Em resumo, a sinvastatina age primariamente inibindo uma enzima chave na produção de colesterol no fígado. Essa inibição leva a uma redução da síntese de colesterol, o que, por sua vez, estimula o fígado a remover mais colesterol LDL do sangue, resultando na diminuição dos níveis de colesterol total e LDL. Além de seus efeitos redutores de lipídios, as estatinas também demonstraram ter outros efeitos benéficos, como a melhora da função endotelial, redução da inflamação e estabilização de placas ateroscleróticas, que contribuem para a redução do risco cardiovascular.

Farmacocinética:

- Absorção: A sinvastatina é bem absorvida por via oral, mas sofre um extenso metabolismo de primeira passagem no fígado. A biodisponibilidade do seu metabólito ativo (ácido beta-hidroxi) na circulação sistêmica é inferior a 5% da dose administrada. A ingestão de alimentos não afeta a absorção.

- Distribuição: A sinvastatina e seu metabólito ativo possuem alta ligação a proteínas plasmáticas (>95%).

- Metabolismo: A sinvastatina é uma lactona inativa (pró-fármaco) que é rapidamente hidrolisada no fígado para a sua forma ativa, o ácido beta-hidroxi. A hidrólise ocorre principalmente no fígado. A sinvastatina é metabolizada pela isoenzima CYP3A4 do citocromo P450.

- Eliminação: Após a administração oral de sinvastatina radioativa em humanos, aproximadamente 13% da radioatividade foi excretada na urina e 60% nas fezes dentro de 96 horas. A quantidade recuperada nas fezes representa os equivalentes do fármaco absorvido excretados na bile, assim como o fármaco não absorvido. A meia-vida média do metabólito ativo é de cerca de 1,9 horas. Não há acúmulo do medicamento após doses múltiplas.

Farmacodinâmica:

A sinvastatina é um agente redutor do colesterol derivado sinteticamente de um produto de fermentação do *Aspergillus terreus*.

O principal metabólito ativo, o ácido beta-hidroxi, é um potente inibidor da HMG-CoA redutase (3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase). Esta enzima catalisa um passo inicial e limitante na biossíntese do colesterol.

A inibição da HMG-CoA redutase pelo metabólito ativo da sinvastatina resulta na redução da síntese de colesterol no fígado.

Como resultado, ocorre um aumento dos receptores de LDL (lipoproteína de baixa densidade) na membrana dos hepatócitos. Isso leva a um aumento da captação de LDL da circulação, resultando na diminuição dos níveis de colesterol LDL (LDL-C) no plasma.

A sinvastatina também pode reduzir os níveis de triglicerídeos (TG) e aumentar

ligeiramente o colesterol HDL (HDL-C).

Demonstrou-se que a sinvastatina retarda a progressão da aterosclerose coronariana e reduz o desenvolvimento de novas lesões e novas oclusões totais.

Além dos seus efeitos sobre os lípidos, as estatinas, incluindo a sinvastatina, demonstraram ter outros efeitos benéficos cardiovasculares, independentes da redução do colesterol, como a melhora da função endotelial e efeitos anti-inflamatórios.

22. HIPOGLICEMIANTES

✿ Glibenclamida 5 mg

Interações:

A glibenclamida pode interagir com diversos medicamentos, alterando seu efeito hipoglicemiante ou o efeito do outro fármaco. As interações importantes incluem

- Derivados cumarínicos: A glibenclamida pode potencializar ou diminuir o efeito anticoagulante.
- Bosentana: Tanto a glibenclamida quanto a bosentana inibem a bomba de liberação de sal biliar, levando ao acúmulo intracelular de sais biliares citotóxicos. A associação não é recomendada.
- Colesevelam: Liga-se à glibenclamida e reduz sua absorção. A glibenclamida deve ser administrada pelo menos 4 horas antes do colesevelam.
- Álcool: O consumo de álcool pode potencializar ou diminuir o efeito hipoglicemiante da glibenclamida de maneira imprevisível.

Cronofarmacologia:

Estudos sobre a cronofarmacologia da glibenclamida são limitados. A maioria das recomendações sobre o horário de administração está relacionada à sua farmacocinética e à prevenção da hipoglicemia. Geralmente, a glibenclamida é administrada antes da primeira refeição principal do dia (geralmente o café da manhã) ou antes das refeições, para coincidir com o aumento da glicemia pós-prandial e estimular a liberação de insulina. Para doses maiores que um comprimido ao dia, pode-se dividir a dose em duas administrações, antes do café da manhã e do jantar.

Mecanismo de Ação

A glibenclamida é um antidiabético oral da classe das sulfonilureias. Seu principal mecanismo de ação é estimular a liberação de insulina pelas células beta do pâncreas. Este efeito ocorre através do seguinte processo:

- Ligação aos canais de potássio ATP-dependentes (KATP): A glibenclamida se liga a subunidades específicas dos canais KATP presentes na membrana das células beta pancreáticas.
 - Fechamento dos canais KATP: Essa ligação causa o fechamento dos canais KATP.
 - Despolarização da membrana celular: O fechamento dos canais KATP leva a uma diminuição do efluxo de potássio, resultando na despolarização da membrana celular da célula beta.
 - Abertura dos canais de cálcio voltagem-dependentes: A despolarização da membrana causa a abertura dos canais de cálcio voltagem-dependentes.
- Aumento do influxo de cálcio: O aumento do influxo de íons cálcio para o interior da célula beta desencadeia a exocitose dos grânulos secretores de insulina, resultando na liberação de insulina para a corrente sanguínea.
- Além desse efeito primário, a glibenclamida também pode apresentar efeitos extrapancreáticos, como a redução da produção de glicose hepática e o aumento da sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos, embora a relevância clínica desses efeitos seja menor em comparação com a estimulação da secreção de insulina.

Farmacocinética:

- **Absorção:** A glibenclamida é rapidamente e quase completamente absorvida após a administração oral. A absorção não é significativamente afetada pela presença de alimentos. A biodisponibilidade é de aproximadamente 70%. O pico de concentração plasmática é atingido em 2 a 4 horas.
- **Distribuição:** A glibenclamida possui alta ligação a proteínas plasmáticas (>98%), principalmente à albumina. O volume de distribuição é de cerca de 0,2 L/kg. Aparentemente, atravessa a placenta, mas não se sabe se é distribuída no leite materno.
- **Metabolismo:** A glibenclamida é completamente metabolizada no fígado através de hidroxilação, formando dois principais metabólitos: 4-trans-hidroxiclibenclamida e 3-cis-hidroxiclibenclamida. Esses metabólitos possuem alguma atividade hipoglicemiante, mas significativamente menor que a da glibenclamida. O metabolismo ocorre principalmente pelas enzimas CYP2C9 e, em menor extensão, pela CYP3A4.
- **Eliminação:** Os metabólitos da glibenclamida são excretados tanto pela via renal (50%) quanto pela via biliar através das fezes (50%). A eliminação se completa em 45 a 72 horas. A meia-vida de eliminação da glibenclamida é de cerca de 10 horas. Em pacientes com insuficiência renal, a excreção dos metabólitos pela bile pode aumentar. A glibenclamida não é removida por hemodiálise devido à sua alta ligação proteica.

Farmacodinâmica:

A glibenclamida é um potente hipoglicemiante oral. Após uma dose única matinal, o efeito hipoglicemiante permanece detectável por aproximadamente 24 horas. O início da ação ocorre em ¹ cerca de 1 hora a 90 minutos.

Durante o tratamento a longo prazo, o efeito hipoglicemiante da glibenclamida geralmente se mantém, enquanto os níveis de insulina podem retornar a valores mais próximos do normal.

A eficácia da glibenclamida depende da presença de células beta funcionais no pâncreas. Portanto, não é eficaz no tratamento do diabetes mellitus tipo 1 (insulino-dependente).

A resposta à glibenclamida pode variar entre os pacientes, e a dose deve ser ajustada individualmente com base no monitoramento da glicemia.

A glibenclamida apresenta uma leve ação diurética e pode aumentar a depuração de água livre, embora este efeito não seja clinicamente significativo para a maioria dos pacientes.

✿ Metformina 850 mg**Interações:**

A metformina pode interagir com diversos medicamentos, alterando sua eficácia ou aumentando o risco de efeitos colaterais, como a acidose láctica (uma complicação rara, mas grave). As interações significativas incluem:

- **Meios de contraste iodados:** A administração intravenosa desses agentes pode levar à insuficiência renal aguda e aumentar o risco de acidose láctica. A metformina geralmente precisa ser interrompida antes ou no momento do procedimento e por um período após.
- **Álcool:** O consumo excessivo de álcool pode potencializar o efeito da metformina no metabolismo do lactato, aumentando o risco de acidose láctica.
- **Medicamentos com atividade hiperglicêmica intrínseca** (corticosteroides, tiazídicos, diuréticos de alça, simpatomiméticos): Podem reduzir o efeito hipoglicemiante da metformina, sendo necessário monitorar a glicemia com mais frequência e ajustar a dose da metformina, se necessário.

Inibidores dos transportadores de cátions orgânicos (OCT) (verapamil, cimetidina, dolutegravir, crizotinibe, olaparibe, daclatasvir, vandetanibe): Podem alterar a concentração da metformina no plasma, exigindo cautela e possível ajuste de dose, especialmente em pacientes com insuficiência renal.

- Diuréticos (especialmente os de alça como a furosemida): Podem aumentar o risco de acidose láctica devido ao potencial de diminuir a função renal.

Cronofarmacologia:

A cronofarmacologia da metformina não é extensivamente estudada. As recomendações de administração geralmente estão ligadas à redução dos efeitos gastrointestinais, sendo aconselhável tomar a metformina durante ou após as refeições. A dose e a frequência (uma a três vezes ao dia) são ajustadas individualmente com base na resposta glicêmica do paciente. Não há um horário específico ideal de administração baseado em ritmos circadianos bem definidos para a metformina.

Mecanismo de Ação:

O mecanismo de ação exato da metformina não é completamente compreendido, mas seus principais efeitos anti-hiperglicêmicos incluem:

- Redução da produção hepática de glicose (gliconeogênese): A metformina inibe a produção de glicose pelo fígado.

Aumento da sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos (músculo): Melhora a captação e utilização da glicose pelo músculo.

- Retardo da absorção intestinal de glicose: Diminui a quantidade de glicose absorvida pelo intestino.

Ao contrário das sulfonilureias, a metformina não estimula a secreção de insulina e, portanto, não causa hipoglicemia quando utilizada isoladamente (exceto em situações de jejum prolongado ou associação com outros hipoglicemiantes). A metformina também pode ter efeitos benéficos sobre os lipídios e o sistema cardiovascular.

Farmacocinética:

- Absorção: A metformina é absorvida lentamente no intestino delgado, com uma biodisponibilidade de 50-60%. A presença de alimentos pode retardar a absorção, mas não a extensão. O pico de concentração plasmática é atingido em 1-3 horas.

- Distribuição: A ligação da metformina às proteínas plasmáticas é insignificante. Distribui-se para os eritrócitos.

- Metabolismo: A metformina não é metabolizada pelo fígado e é excretada inalterada pelos rins.

- Eliminação: A metformina é eliminada principalmente por excreção renal, através de filtração glomerular e secreção tubular. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 6 horas em indivíduos com função renal normal, podendo ser prolongada em pacientes com insuficiência renal.

Farmacodinâmica:

A metformina é um anti-hiperglicemiante eficaz na redução dos níveis de glicose no sangue em pacientes com diabetes tipo 2. Seus efeitos farmacodinâmicos primários são a redução da glicemia de jejum e pós-prandial. Não causa hipoglicemia em monoterapia. Além do controle glicêmico, a metformina pode estar associada à estabilização do peso corporal ou a uma modesta perda de peso. O efeito máximo pode ser observado após algumas semanas de uso regular.

23. HIPERPLASIA PROTÁSTICA

23.1 Agentes dos Receptores Alfa-Adrenérgicos

✿ Mesilato de Doxazosina 2 mg

Interações:

- Outros alfa-bloqueadores (prazosina, terazosina): Aumento do risco de hipotensão postural, síncope e tontura. A combinação geralmente deve ser evitada.
- Inibidores da PDE5 (sildenafil, tadalafila, vardenafila): Aumento significativo do risco de hipotensão sintomática. Recomenda-se cautela e iniciar a doxazosina na menor dose possível. Alguns especialistas contraindicam o uso concomitante para tratamento de hipertensão.
- Outros anti-hipertensivos (betabloqueadores, diuréticos, inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina II, bloqueadores dos canais de cálcio): Pode ocorrer potencialização do efeito hipotensor. Ajustes de dose podem ser necessários.
- Simpatomiméticos (fenilefrina, pseudoefedrina): Podem reduzir a eficácia da doxazosina no tratamento da hiperplasia prostática benigna (HPB) e possivelmente atenuar o efeito anti-hipertensivo.
- AINs (Anti-inflamatórios não esteroidais): Podem reduzir o efeito anti-hipertensivo da doxazosina.
- Estrogênios: Podem aumentar a resposta alfa-adrenérgica, potencialmente diminuindo a eficácia da doxazosina.

Cimetidina: Pode aumentar a biodisponibilidade e os níveis plasmáticos da doxazosina.

- Indutores do CYP3A4 (rifampicina, fenitoína, carbamazepina): Podem diminuir os níveis plasmáticos da doxazosina, reduzindo sua eficácia.
- Inibidores do CYP3A4 (cetoconazol, itraconazol, claritromicina): Podem aumentar os níveis plasmáticos da doxazosina, aumentando o risco de efeitos colaterais.

Cronofarmacologia:

Estudos sobre a cronofarmacologia da doxazosina sugerem que a administração à noite pode ser mais eficaz no controle da pressão arterial, especialmente na redução da pressão arterial noturna e matinal, sem aumentar significativamente o risco de hipotensão postural diurna. Isso pode estar relacionado ao ritmo circadiano do sistema nervoso simpático e da pressão arterial. No entanto, a recomendação sobre o horário de administração deve ser individualizada, considerando a tolerância do paciente e a presença de hipotensão postural, que pode ser mais pronunciada no início do tratamento. Alguns médicos podem recomendar a primeira dose à noite para minimizar esse efeito.

Mecanismo de Ação:

A doxazosina é um bloqueador seletivo dos receptores alfa-1 adrenérgicos pós-sinápticos. Seu mecanismo de ação primário envolve:

- Bloqueio dos receptores alfa-1 adrenérgicos: A doxazosina se liga competitivamente aos receptores alfa-1 adrenérgicos localizados nos vasos sanguíneos e na próstata.
- Vasodilatação: O bloqueio desses receptores nos vasos sanguíneos resulta em relaxamento da musculatura lisa vascular e vasodilatação, o que leva à redução da resistência vascular periférica e, consequentemente, da pressão arterial.
- Relaxamento da musculatura lisa prostática e do colo da bexiga: O bloqueio dos receptores alfa-1 adrenérgicos na próstata e no colo da bexiga causa relaxamento da musculatura lisa nessas áreas. Isso leva à melhora do fluxo urinário e à redução dos sintomas obstrutivos associados à hiperplasia prostática benigna (HPB).

A seletividade da doxazosina pelos receptores alfa-1 adrenérgicos (em comparação com os receptores beta) contribui para seus efeitos anti-hipertensivos e para o tratamento da HPB, com um impacto relativamente menor na frequência cardíaca.

Farmacocinética:

Absorção: A doxazosina é rapidamente e quase completamente absorvida após administração oral. A absorção não é significativamente afetada pela presença de alimentos. A biodisponibilidade é de aproximadamente 65-70% devido ao metabolismo de primeira passagem no fígado. O pico de concentração plasmática é atingido em cerca de 1-2 horas.

Distribuição: A doxazosina possui alta ligação a proteínas plasmáticas (aproximadamente 98-99%). O volume de distribuição aparente é de cerca de 0,7 L/kg.

Metabolismo: A doxazosina é extensivamente metabolizada no fígado por O-desmetilação e hidroxilação. As principais vias metabólicas envolvem as enzimas do citocromo P450, incluindo CYP3A4. Vários metabólitos são formados, mas a maioria possui atividade farmacológica menor que a da doxazosina.

Eliminação: A eliminação da doxazosina é principalmente hepática, com menos de 5% da dose excretada inalterada na urina. Os metabólitos são excretados principalmente nas fezes (63%) e na urina (9%). A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 22 horas, permitindo a administração uma vez ao dia.

Farmacodinâmica:

A doxazosina é eficaz na redução da pressão arterial e na melhora dos sintomas da HPB.

- **Efeito anti-hipertensivo:** A doxazosina promove uma redução significativa da pressão arterial sistólica e diastólica, tanto em pacientes em posição supina quanto em pé. O efeito é geralmente mantido durante todo o intervalo de dose de 24 horas.
- **Efeito na HPB:** A doxazosina melhora o fluxo urinário e reduz os sintomas.

23.2 Inibidores da síntese de andrógenos

✿ Finasterida 5 mg

Interações:

A finasterida geralmente não afeta o efeito de outros medicamentos. Estudos de interação medicamentosa em homens não demonstraram interações clinicamente significativas com: Propranolol, Digoxina, Varfarina, Teofilina, Antipirina, Diazepam e Álcool.

Embora estudos específicos de interação não tenham sido extensos, até o momento, não há interações medicamentosas clinicamente significativas bem estabelecidas com a finasterida 5 mg. No entanto, é sempre importante informar o médico sobre todos os medicamentos que você está tomando, incluindo suplementos e produtos fitoterápicos. Não há interações conhecidas com alimentos.

Cronofarmacologia:

Não há estudos significativos publicados sobre a cronofarmacologia da finasterida. A administração geralmente é feita uma vez ao dia, sem uma recomendação específica quanto ao horário, podendo ser tomada com ou sem alimentos. A consistência no horário de administração pode ajudar na adesão ao tratamento.

Mecanismo de Ação:

A finasterida é um inibidor específico da enzima 5-alfa redutase tipo II, uma enzima intracelular que converte o hormônio testosterona em 5-alfa-di-hidrotestosterona (DHT). A DHT é o principal andrógeno responsável pelo crescimento da próstata e também está envolvida na alopecia androgenética (calvície masculina), embora em concentrações menores (1 mg).

- No tratamento da Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) com a dose de 5 mg, a finasterida age da seguinte forma: Inibição da 5-alfa redutase tipo II: A finasterida se liga à 5-alfa redutase tipo II, inibindo sua atividade.

Redução dos níveis de DHT: Ao inibir a enzima, a conversão de testosterona em DHT é significativamente reduzida na próstata e no sangue.

- Diminuição do tamanho da próstata: A redução dos níveis de DHT leva à diminuição do tamanho da próstata aumentada, aliviando os sintomas obstrutivos e melhorando o fluxo urinário.

Farmacocinética:

- Absorção: A finasterida é bem absorvida após administração oral. A biodisponibilidade é de aproximadamente 63%, com uma variação entre 34% e 108%. A absorção não é afetada pela presença de alimentos.
- Distribuição: Aproximadamente 90% da finasterida circulante está ligada a proteínas plasmáticas. Há uma fase de acúmulo lento da finasterida após doses múltiplas. Concentrações baixas de finasterida foram detectadas no sêmen de homens recebendo 5 mg/dia.
- Metabolismo: A finasterida é extensivamente metabolizada no fígado, principalmente por oxidação via sistema enzimático do citocromo P450. Foram identificados dois metabólitos com atividade inibitória significativamente menor que a da finasterida.
- Eliminação: A meia-vida terminal média da finasterida no plasma é de 4,7 a 7,1 horas em homens com idade entre 18 e 60 anos e aumenta para aproximadamente 8 horas em homens com mais de 70 anos. Cerca de 39% a 59% da dose administrada é excretada na urina na forma de metabólitos. Aproximadamente 57% a 51% da dose é excretada nas fezes.

Farmacodinâmica:

A finasterida é um inibidor específico da 5-alfa redutase tipo II, a isoenzima predominante responsável pela conversão de testosterona em DHT na próstata.

A administração diária de 5 mg de finasterida produz uma rápida redução nas concentrações séricas de DHT, com efeito máximo observado dentro de 8 horas após a primeira dose.

Com o tratamento contínuo, a DHT sérica é reduzida em aproximadamente 70% após 3 meses, mantendo-se nesse nível durante o tratamento.

A redução significativa nos níveis de DHT leva à diminuição do volume da próstata, melhora do fluxo urinário e alívio dos sintomas associados à HPB. Esses efeitos podem levar alguns meses de tratamento para serem totalmente observados.

A finasterida não tem afinidade pelo receptor de andrógenos.

Os níveis de PSA (antígeno prostático específico), um marcador da próstata, também são reduzidos pela finasterida em cerca de 50% em pacientes com HPB. Esse efeito deve ser considerado ao interpretar os níveis de PSA para rastreamento de câncer de próstata.

24. INALATÓRIOS

✿ Sulfato de Salbutamol 100 mcg

Interações:

O salbutamol pode interagir com outros medicamentos, alterando seus efeitos ou aumentando o risco de efeitos colaterais. As interações importantes incluem:

- Betabloqueadores (propranolol, atenolol): Podem bloquear os efeitos broncodilatadores do salbutamol. Betabloqueadores não seletivos são mais propensos a causar essa interação.

- Diuréticos (furosemida, hidroclorotiazida): O uso concomitante pode aumentar o risco de hipocalcemia (níveis baixos de potássio no sangue).

Corticosteroides (prednisona, budesonida) e xantinas (teofilina, aminofilina): Podem aumentar o risco de hipocalcemia.

- Digoxina: O salbutamol pode diminuir os níveis séricos de digoxina.

Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) e antidepressivos tricíclicos: Podem aumentar o risco de efeitos cardiovasculares, como taquicardia e hipertensão.

- Anestésicos halogenados (halotano, isoflurano): Aumento do risco de arritmias cardíacas.

Simpatomiméticos (epinefrina, pseudoefedrina): O uso concomitante pode levar a efeitos cardiovasculares aditivos.

Cronofarmacologia:

Estudos sobre a cronofarmacologia do salbutamol sugerem que a resposta broncodilatadora pode variar ao longo do dia em alguns indivíduos com asma, com uma tendência a piora dos sintomas noturnos e matinais. Formulações de liberação controlada de salbutamol foram desenvolvidas para tentar otimizar o tratamento da asma noturna, mas a relevância clínica da cronofarmacologia para o salbutamol inalatório de ação rápida (como a apresentação de 100 mcg) é menos estabelecida na prática clínica diária. A administração é geralmente feita conforme a necessidade para alívio dos sintomas.

Mecanismo de Ação:

O salbutamol é um agonista seletivo dos receptores beta-2 adrenérgicos localizados principalmente nos brônquios. Seu mecanismo de ação envolve:

- **Ligação aos receptores beta-2 adrenérgicos:** O salbutamol se liga aos receptores beta-2 na musculatura lisa das vias aéreas.

Ativação da adenil ciclase: A ligação ativa a enzima adenil ciclase dentro da célula.

- **Aumento da produção de AMP cíclico (cAMP):** A adenil ciclase catalisa a conversão de ATP em cAMP.

- **Relaxamento da musculatura lisa brônquica:** O aumento dos níveis de cAMP leva à ativação da proteína quinase A, que fosforila proteínas envolvidas no relaxamento da musculatura lisa brônquica, resultando em broncodilatação, aliviando o broncoespasmo e facilitando a respiração.

O salbutamol tem uma seletividade maior para os receptores beta-2 (predominantes nos pulmões) do que para os receptores beta-1 (predominantes no coração), o que minimiza os efeitos cardiovasculares em doses terapêuticas inalatórias.

Farmacocinética:

- **Absorção:** Após a inalação, a maior parte da dose é depositada na boca e na garganta e é ingerida. A porção inalada atua localmente nos pulmões. A absorção sistêmica ocorre tanto pela via pulmonar quanto pela via gastrointestinal. O início da ação após inalação é rápido, geralmente dentro de 5 a 15 minutos.

- **Distribuição:** O salbutamol não se liga fortemente às proteínas plasmáticas.

- **Metabolismo:** O salbutamol é metabolizado no fígado, principalmente por sulfatação, formando um conjugado inativo (sulfato de salbutamol).

- **Eliminação:** A meia-vida de eliminação do salbutamol é de cerca de 2 a 5 horas. O salbutamol e seus metabólitos são excretados principalmente na urina. Uma pequena porção pode ser excretada nas fezes.

Farmacodinâmica:

O salbutamol é um broncodilatador de ação rápida e curta duração.

- **Efeito broncodilatador:** Promove o relaxamento rápido da musculatura lisa brônquica, aliviando o broncoespasmo e a obstrução do fluxo de ar em condições como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

- **Início da ação:** O efeito broncodilatador é rápido, geralmente ocorrendo dentro de 5 a 15 minutos após a inalação.

- **Duração da ação:** A duração do efeito broncodilatador é tipicamente de 3 a 6 horas.

- **Efeitos extrapulmonares:** Em doses mais elevadas ou por via sistêmica, o salbutamol pode causar efeitos como tremor, taquicardia, palpitações e hipocalcemia devido à estimulação dos receptores beta-2 em outros tecidos.

Dipropionato de betametasona 250mg/dose & 50mcg/dose

Interações:

As interações do dipropionato de betametasona variam dependendo da dose e da via de administração, sendo mais significativas com doses sistêmicas (injetáveis) do que com doses locais (inalatórias ou nasais).

Interações mais relevantes com doses sistêmicas (250 mcg/dose):

- **AINs (Anti-inflamatórios não esteroidais):** Aumento do risco de ulceração e sangramento gastrointestinal.

- Anticoagulantes (Varfarina): Pode alterar o efeito anticoagulante, exigindo monitoramento do INR.
 - Antidiabéticos (insulina e orais): Pode elevar os níveis de glicose no sangue, necessitando ajuste de dose dos antidiabéticos.
 - Diuréticos (tiazídicos e de alça): Aumento do risco de hipocalcemia.
 - Digoxina: A hipocalcemia induzida pode aumentar o risco de toxicidade digital.
 - Barbitúricos, Fenitoína, Rifampicina: Podem aumentar o metabolismo da betametasona, reduzindo sua eficácia.
- Cetoconazol, Itraconazol: Podem inibir o metabolismo da betametasona, aumentando seus níveis e o risco de efeitos colaterais.
- Estrogênios (incluindo contraceptivos orais): Podem aumentar os níveis de betametasona.
- Vacinas vivas atenuadas: Pode haver potencialização da replicação viral e diminuição da resposta imunológica.
 - Interações menos prováveis ou clinicamente significativas com doses locais (50 mcg/dose): Devido à baixa absorção sistêmica nas doses inalatórias ou nasais recomendadas, as interações medicamentosas sistêmicas são menos comuns e geralmente não clinicamente significativas. No entanto, o uso concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 (como cetoconazol e ritonavir) pode teoricamente aumentar a exposição sistêmica à betametasona, elevando o risco de efeitos colaterais sistêmicos, embora isso seja raro com doses baixas.

Cronofarmacologia:

Os corticosteroides endógenos (como o cortisol) seguem um ritmo circadiano, com níveis mais altos pela manhã.

Para doses sistêmicas de corticosteroides, algumas diretrizes sugerem a administração pela manhã para minimizar a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), embora a relevância clínica para tratamentos de curta duração possa ser menor.

Para formulações inalatórias ou nasais, a administração geralmente é feita conforme a necessidade ou a prescrição médica, sem uma recomendação cronofarmacológica específica bem estabelecida. A consistência no horário de uso pode ajudar na adesão ao tratamento.

Mecanismo de Ação:

O dipropionato de betametasona é um corticosteroide sintético com potente atividade anti-inflamatória e imunossupressora e mínima atividade mineralocorticoide. Seu mecanismo de ação primário envolve:

- Ligação a receptores glicocorticoides intracelulares: A betametasona se difunde através da membrana celular e se liga a receptores glicocorticoides específicos no citoplasma.
- Formação do complexo receptor-esteróide: O complexo ativado transloca para o núcleo da célula.
- Modulação da expressão gênica: No núcleo, o complexo se liga a sequências específicas de DNA (elementos de resposta a glicocorticoides - GREs), resultando em:
 - Aumento da transcrição de genes anti-inflamatórios: Como a lipocortina-1, que inibe a fosfolipase A2, reduzindo a produção de prostaglandinas e leucotrienos.
 - Diminuição da transcrição de genes pró-inflamatórios: Como citocinas (IL-1, IL-6, TNF-alfa), quimiocinas e moléculas de adesão.
- Efeitos não genômicos: Em concentrações mais altas, os corticosteroides também podem ter efeitos rápidos não genômicos, interagindo com receptores na superfície celular ou diretamente com componentes celulares.

Nos pulmões (com a formulação inalatória), esse mecanismo leva à redução da inflamação das vias aéreas, diminuição do edema da mucosa, inibição da liberação de mediadores inflamatórios e redução da hiper-reatividade brônquica.

Na mucosa nasal (com a formulação nasal), o mecanismo é semelhante, resultando na redução da inflamação, congestão, rinorreia e outros sintomas da rinite.

Para a formulação injetável, os efeitos são sistêmicos, atuando em diversos tecidos para reduzir a inflamação e suprimir a resposta imune.

Farmacocinética:

A farmacocinética do dipropionato de betametasona varia significativamente dependendo da via de administração:

- Formulação Injetável (250 mcg/dose):

- Absorção: Rápida e completa após administração intramuscular. A absorção após injeção intra-articular é mais lenta e prolongada.
- Distribuição: Liga-se extensamente às proteínas plasmáticas.
- Metabolismo: Metabolizada principalmente no fígado pelas enzimas do citocromo P450.
- Eliminação: Os metabólitos inativos são excretados principalmente na urina. A meia-vida plasmática é de várias horas, mas os efeitos biológicos podem durar mais tempo.

- Formulação Inalatória (50 mcg/dose):

- Absorção: Uma porção da dose é depositada nas vias aéreas e absorvida localmente. Uma parte significativa é deglutida e sofre extenso metabolismo de primeira passagem no fígado, resultando em baixa biodisponibilidade sistêmica (geralmente < 1%).
- Distribuição: A pequena quantidade absorvida sistemicamente se liga às proteínas plasmáticas.
- Metabolismo: Metabolizada no fígado.
- Eliminação: Os metabólitos são excretados na urina e nas fezes. A meia-vida de eliminação é semelhante à da formulação sistêmica, mas a exposição sistêmica é muito menor.

- Formulação Nasal (50 mcg/dose):

- Absorção: A absorção sistêmica após administração nasal é baixa, geralmente < 1%, devido ao metabolismo de primeira passagem após a deglutição.
- Distribuição, Metabolismo e Eliminação: Semelhantes aos da formulação inalatória, com baixa exposição sistêmica.

Farmacodinâmica:

- Ação Anti-inflamatória: Reduz a inflamação pela inibição da liberação de mediadores inflamatórios, supressão da migração de células inflamatórias e reversão da permeabilidade capilar aumentada.
- Ação Imunossupressora: Suprime a resposta imune pela redução da atividade e do número de células imunes.
- Efeitos Locais (Inalatório/Nasal): A formulação inalatória atua localmente nas vias aéreas para reduzir a inflamação e a hiper-reatividade, aliviando os sintomas da asma e da DPOC. A formulação nasal atua localmente na mucosa nasal para reduzir a inflamação e aliviar os sintomas da rinite alérgica. A baixa absorção sistêmica minimiza os efeitos colaterais sistêmicos nessas vias.
- Efeitos Sistêmicos (Injetável): A formulação injetável proporciona efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores sistêmicos, sendo utilizada no tratamento de diversas condições, como doenças reumáticas, alergias graves e outras doenças inflamatórias. Os efeitos colaterais sistêmicos são mais prováveis com doses e tratamentos prolongados. É fundamental seguir rigorosamente as orientações médicas quanto à dose e à via de administração do dipropionato de betametasona para maximizar os benefícios terapêuticos e minimizar os riscos de efeitos colaterais.

24.1 Anticolinérgicos

✿ Brometo de Ipratrópio 0,250 mg/mL

Interações:

Embora o brometo de ipratrópio tenha baixa absorção sistêmica quando administrado por inalação, algumas interações podem ocorrer, principalmente com outros medicamentos de ação anticolinérgica:

- Outros anticolinérgicos: O uso concomitante pode aumentar o risco de efeitos colaterais anticolinérgicos, como boca seca, constipação e retenção urinária. No entanto, devido à baixa absorção sistêmica do ipratrópio inalatório, essa interação é

geralmente mínima.

- **Beta-agonistas:** O brometo de ipratrópio é frequentemente usado em combinação com beta-agonistas (como o salbutamol) no tratamento de doenças pulmonares. Essa combinação pode ter um efeito broncodilatador aditivo.

- **Pramlintida:** Pode aumentar o risco de efeitos colaterais gastrointestinais. Certos medicamentos devem ser monitorados de perto se usados concomitantemente, como amantadina, alguns anti-histamínicos, alguns medicamentos para a doença de Parkinson e alguns antidepressivos tricíclicos, devido ao potencial de efeitos anticolinérgicos aditivos.

Cronofarmacologia:

Estudos sugerem que a resposta broncodilatadora ao brometo de ipratrópio pode variar ao longo do dia em alguns indivíduos. Uma pesquisa indicou que o efeito broncodilatador do ipratrópio pode ser maior pela manhã em pacientes com broncoespasmo induzido por exercício. No entanto, para o tratamento de manutenção da DPOC ou asma, a administração é geralmente recomendada em intervalos regulares ao longo do dia, sem uma ênfase específica no horário, focando mais na consistência do tratamento.

Mecanismo de Ação:

O brometo de ipratrópio é um antagonista colinérgico (parassimpático). Ele exerce seu efeito broncodilatador através do bloqueio dos receptores muscarínicos da acetilcolina nas vias aéreas. Seu mecanismo de ação envolve:

- **Bloqueio dos receptores muscarínicos:** O ipratrópio se liga aos receptores muscarínicos, principalmente os subtipos M1 e M3, localizados na musculatura lisa dos brônquios.

- **Inibição da broncoconstrição:** A acetilcolina, liberada pelas fibras nervosas parassimpáticas, causa a contração da musculatura lisa brônquica, levando à broncoconstrição. Ao bloquear os receptores muscarínicos, o ipratrópio impede a ação da acetilcolina, resultando no relaxamento da musculatura lisa e na broncodilatação, facilitando o fluxo de ar.

Redução da secreção de muco: O ipratrópio também pode reduzir a secreção de muco nas vias aéreas em alguma extensão.

O efeito broncodilatador do ipratrópio é principalmente local nas vias aéreas, minimizando os efeitos sistêmicos anticolinérgicos em doses terapêuticas inalatórias.

Farmacocinética:

- **Absorção:** Após a inalação, a maior parte da dose é depositada no trato gastrointestinal e apenas uma pequena fração atinge os pulmões, onde exerce seu efeito local. A absorção sistêmica do ipratrópio inalatório é baixa, devido à sua natureza de amina quaternária, que dificulta a passagem pelas membranas biológicas. A biodisponibilidade sistêmica após inalação é estimada em menos de 10-20%.

- **Distribuição:** O ipratrópio não atravessa facilmente a barreira hematoencefálica devido à sua natureza polar. A ligação a proteínas plasmáticas é baixa (0-9%).

- **Metabolismo:** O ipratrópio é parcialmente metabolizado por hidrólise éster para produtos inativos.

Eliminação: A maior parte da dose inalada é eventualmente excretada nas fezes como fármaco inalterado. A porção absorvida sistemicamente é excretada na urina, principalmente como metabólitos. A meia-vida de eliminação é de cerca de 1,6 a 3,6 horas.

Farmacodinâmica:

O brometo de ipratrópio é um broncodilatador com início de ação mais lento e duração mais longa em comparação com os beta-agonistas de ação rápida.

Efeito broncodilatador: Promove a dilatação das vias aéreas, reduzindo o broncoespasmo e melhorando o fluxo de ar em pacientes com DPOC e asma.

- **Início da ação:** O efeito broncodilatador geralmente começa dentro de 15 a 30 minutos após a inalação.

- **Pico de efeito:** O efeito máximo ocorre em 1 a 2 horas.
 - Duração da ação:** A duração do efeito broncodilatador é de aproximadamente 3 a 6 horas.
- Devido ao seu mecanismo de ação anticolinérgico, o ipratrópio é particularmente eficaz no tratamento da broncoconstrição mediada pelo sistema nervoso parassimpático, que desempenha um papel importante na DPOC. Na asma, os beta-agonistas geralmente são preferidos para o alívio rápido dos sintomas, mas o ipratrópio pode ser útil em combinação, especialmente em exacerbações.

24.2 Simpaticomimético de Ação Direta

✿ Bromidrato de Fenoterol 5 mg/mL

Interações:

O fenoterol pode interagir com outros medicamentos, alterando seus efeitos ou aumentando o risco de efeitos colaterais:

- **Betabloqueadores (propranolol, atenolol):** Podem bloquear os efeitos broncodilatadores do fenoterol. Betabloqueadores não seletivos são mais propensos a causar essa interação.
- **Diuréticos (furosemida, hidroclorotiazida):** O uso concomitante pode aumentar o risco de hipocalcemia (níveis baixos de potássio no sangue).
- **Corticosteroides (prednisona, budesonida) e xantinas (teofilina, aminofilina):** Podem aumentar o risco de hipocalcemia.
- **Digoxina:** O fenoterol pode diminuir os níveis séricos de digoxina
- **Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) e antidepressivos tricíclicos:** Podem aumentar o risco de efeitos cardiovasculares, como taquicardia e hipertensão.
- Anestésicos halogenados (halotano, isoflurano):** Aumento do risco de arritmias cardíacas.
- **Simpatomiméticos (epinefrina, pseudoefedrina):** O uso concomitante pode levar a efeitos cardiovasculares aditivos.
- **Anticolinérgicos (brometo de ipratrópio, tiotrópio):** Podem ter um efeito broncodilatador sinérgico, o que pode ser benéfico, mas também pode aumentar o risco de efeitos colaterais.

Cronofarmacologia:

Estudos sobre a cronofarmacologia de beta-agonistas como o fenoterol sugerem que a resposta broncodilatadora pode variar ao longo do dia em alguns indivíduos com asma, com uma tendência a piora dos sintomas noturnos e matutinos. No entanto, para o fenoterol de ação rápida utilizado por nebulização para alívio agudo dos sintomas, a administração é geralmente feita conforme a necessidade, sem uma ênfase específica no horário. A frequência e a dose são determinadas pela gravidade dos sintomas e pela resposta individual do paciente.

Mecanismo de Ação:

O fenoterol é um agonista seletivo dos receptores beta-2 adrenérgicos localizados principalmente nos brônquios. Seu mecanismo de ação envolve:

- **Ligação aos receptores beta-2 adrenérgicos:** O fenoterol se liga aos receptores beta-2 na musculatura lisa das vias aéreas.
- **Ativação da adenil ciclase:** A ligação ativa a enzima adenil ciclase dentro da célula.
- **Aumento da produção de AMP cíclico (cAMP):** A adenil ciclase catalisa a conversão de ATP em cAMP.
- **Relaxamento da musculatura lisa brônquica:** O aumento dos níveis de cAMP leva à ativação da proteína quinase A, que fosforila proteínas envolvidas no relaxamento da musculatura lisa brônquica, resultando em broncodilatação, aliviando o broncoespasmo e facilitando a respiração.
- **Inibição da liberação de mediadores inflamatórios:** Os beta-2 agonistas também

podem inibir a liberação de mediadores inflamatórios de mastócitos e basófilos, contribuindo para seus efeitos terapêuticos na asma.

Embora o fenoterol seja seletivo para os receptores beta-2, em doses elevadas ou em indivíduos sensíveis, pode ocorrer alguma estimulação dos receptores beta-1 no coração, levando a efeitos cardiovasculares.

Farmacocinética:

A farmacocinética pode variar dependendo da via de administração (inalação ou sistêmica). A solução para nebulização é inalada, e a absorção ocorre principalmente nos pulmões, com alguma absorção da porção deglutida.

- **Absorção:** Após a inalação, uma parte da dose atua localmente nos pulmões. A absorção sistêmica ocorre tanto pela via pulmonar quanto pela via gastrointestinal (após a deglutição). O início da ação após inalação é rápido, geralmente dentro de poucos minutos.
 - **Distribuição:** se distribui rapidamente pelos tecidos.
 - **Metabolismo:** é metabolizado no fígado por conjugação com sulfato e glicuronídeo.
- Eliminação:** A meia-vida de eliminação do fenoterol é de aproximadamente 3 a 4 horas. O fenoterol e seus metabólitos são excretados principalmente na urina.

Farmacodinâmica:

O fenoterol é um broncodilatador de ação rápida e curta duração.

Efeito broncodilatador: Promove o relaxamento rápido da musculatura lisa brônquica, aliviando o broncoespasmo e a obstrução do fluxo de ar em condições como asma e DPOC.

- **Início da ação:** O efeito broncodilatador é rápido, geralmente ocorrendo dentro de 5 minutos após a inalação por nebulização.
- **Pico de efeito:** O efeito máximo ocorre dentro de 30 a 60 minutos.
- **Duração da ação:** A duração do efeito broncodilatador é tipicamente de 3 a 5 horas.
- **Efeitos extrapulmonares:** Em doses mais elevadas ou por via sistêmica, o fenoterol pode causar efeitos como tremor, taquicardia, palpitações, nervosismo e hipocalcemia devido à estimulação dos receptores beta-2 em outros tecidos e alguma estimulação beta-1 cardíaca.

É importante utilizar o bromidrato de fenoterol sob orientação médica, seguindo a dose e a frequência recomendadas para minimizar o risco de efeitos colaterais e otimizar o controle dos sintomas respiratórios.

25. INSULINAS

✿ Insulina Humana NPH 100 UI/mL

Interações:

Várias drogas podem afetar o metabolismo da glicose e podem necessitar de ajuste na dose da insulina e monitoramento da glicose sanguínea.

- **Medicamentos que podem aumentar o efeito hipoglicemiante da insulina:** Agentes antidiabéticos orais (AHOs), inibidores da ECA, salicilatos, antibióticos sulfonamídicos, alguns antidepressivos (IMAOs, tricíclicos), fibratos, álcool. Agentes betabloqueadores podem mascarar os sintomas de hipoglicemia.
- **Medicamentos que podem diminuir o efeito hipoglicemiante da insulina:** Corticosteroides, tiazidas, diuréticos de alça, simpatomiméticos (epinefrina, salbutamol), hormônios tireoidianos, niacina, contraceptivos orais, fenitoína, barbitúricos.

- **Outras interações:** Tiazolidinedionas (TZDs) usadas em combinação com insulina podem aumentar o risco de eventos adversos relacionados à insuficiência cardíaca.

Cronofarmacologia:

A insulina NPH é uma insulina de ação intermediária, geralmente administrada uma ou

duas vezes ao dia. O horário da administração deve ser consistente e alinhado com as refeições para otimizar o controle glicêmico e minimizar o risco de hipoglicemia. A dose e o horário são individualizados, conforme orientação médica.

Mecanismo de Ação:

A principal atividade da insulina é a regulação do metabolismo da glicose. A insulina diminui os níveis de glicose sanguínea ao estimular a captação periférica de glicose, especialmente pelo músculo esquelético e tecido adiposo, e ao inibir a produção hepática de glicose. A insulina também inibe a lipólise nos adipócitos, inibe a proteólise e aumenta a síntese de proteínas. A insulina NPH é uma suspensão de insulina com protamina, o que retarda sua absorção e prolonga sua ação em comparação com a insulina regular.

Farmacocinética:

- **Absorção:** A insulina NPH é administrada por via subcutânea. A absorção é mais lenta e tem um início de ação mais prolongado (1 a 2 horas) em comparação com a insulina regular. O pico de ação ocorre entre 4 e 12 horas, e a duração da ação pode ser de até 24 horas, embora possa variar entre indivíduos e depender da dose e do local da injeção.
- **Distribuição:** A insulina circula livremente no sangue. Não há ligação significativa com proteínas plasmáticas, exceto a anticorpos de insulina circulantes (quando presentes).
- **Metabolismo:** A insulina é metabolizada principalmente no fígado e nos rins.
- **Eliminação:** A insulina e seus metabólitos são eliminados pelos rins. A insulina na corrente sanguínea tem uma meia-vida de alguns minutos. A farmacocinética da insulina NPH é afetada por variações intra e interindividuais.

Farmacodinâmica

A insulina NPH é classificada como uma insulina de ação intermediária. Seu início de ação é mais lento, o pico de efeito é intermediário e a duração da ação é prolongada, permitindo a cobertura das necessidades basais de insulina ao longo do dia e da noite, quando administrada adequadamente. A resposta glicêmica à insulina NPH pode variar significativamente entre os pacientes e é influenciada por fatores como dose, local da injeção, fluxo sanguíneo local, temperatura e nível de atividade física.

✿ Insulina Humana Regular 100 UI/mL

Interações:

Várias drogas podem afetar o metabolismo da glicose e podem necessitar de ajuste na dose da insulina e monitoramento da glicose sanguínea.

- **Medicamentos que podem aumentar o efeito hipoglicemiante da insulina:** Agentes antidiabéticos orais (AHOs), inibidores da ECA, salicilatos, antibióticos sulfonamídicos, alguns antidepressivos (IMAOs, tricíclicos), fibratos, álcool. Agentes betabloqueadores podem mascarar os sintomas de hipoglicemia.

Medicamentos que podem diminuir o efeito hipoglicemiante da insulina: ● ●

Corticosteroides, tiazidas, diuréticos de alça, simpatomiméticos (epinefrina, salbutamol), hormônios tireoidianos, niacina, contraceptivos orais, fenitoína, barbitúricos.

- **Outras interações:** Tiazolidinedionas (TZDs) usadas em combinação com insulina podem aumentar o risco de eventos adversos relacionados à insuficiência cardíaca.

Cronofarmacologia:

A insulina humana regular é uma insulina de ação rápida, geralmente administrada 15 a 30 minutos antes das refeições para coincidir com o aumento da glicemia pós-prandial. O horário da administração é crucial para otimizar o controle glicêmico e minimizar o risco de hipoglicemia. A dose e o horário são individualizados, conforme orientação médica.

Mecanismo de Ação:

A principal atividade da insulina é a regulação do metabolismo da glicose. A insulina

diminui os níveis de glicose sanguínea ao estimular a captação periférica de glicose, especialmente pelo músculo esquelético e tecido adiposo, e ao inibir a produção hepática de glicose. A insulina também inibe a lipólise nos adipócitos, inibe a proteólise e aumenta a síntese de proteínas. A insulina humana regular é uma solução cristalina de insulina de ação rápida.

Farmacocinética:

- **Absorção:** A insulina regular é administrada por via subcutânea, intravenosa ou intramuscular. A absorção é rápida após a injeção subcutânea, com início de ação dentro de 30 minutos. A taxa de absorção é influenciada por fatores como o local da injeção, fluxo sanguíneo local, temperatura e atividade física. A injeção na parede abdominal garante uma absorção mais rápida do que em outros locais.
- **Distribuição:** A insulina circula livremente no sangue. Não há ligação significativa com proteínas plasmáticas, exceto a anticorpos de insulina circulantes (quando presentes).
- **Metabolismo:** A insulina é metabolizada principalmente no fígado e nos rins.
- **Eliminação:** A insulina e seus metabólitos são eliminados pelos rins. A insulina na corrente sanguínea tem uma meia-vida de alguns minutos. O pico de ação ocorre entre 1,5 e 3,5 horas, e a duração da ação é de aproximadamente 7 a 8 horas.

Farmacodinâmica:

A insulina humana regular é classificada como uma insulina de ação rápida. Seu início de ação rápido e curta duração de ação a torna adequada para uso antes das refeições para controlar os picos de glicose pós-prandial. A resposta glicêmica à insulina regular varia entre os pacientes e é influenciada por diversos fatores. A dose deve ser ajustada individualmente com base no monitoramento da glicemia e nas necessidades metabólicas do paciente.

26. LAXATIVOS

✿ Lactulose 667 mg/mL

Interações:

A lactulose possui um perfil de interações medicamentosas relativamente baixo devido à sua mínima absorção sistêmica. No entanto, algumas interações potenciais incluem:

- **Antiácidos:** O uso concomitante de antiácidos não absorvíveis (como hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio) pode teoricamente diminuir o efeito laxativo da lactulose, pois podem neutralizar a acidez necessária para a sua metabolização no cólon. No entanto, a significância clínica dessa interação é geralmente considerada pequena. Recomenda-se monitorar a resposta clínica e, se necessário, espaçar a administração dos medicamentos.
- **Antibióticos:** Alguns antibióticos de amplo espectro podem alterar a flora intestinal, potencialmente diminuindo a metabolização da lactulose pelas bactérias colônicas e, consequentemente, reduzindo seu efeito laxativo ou no tratamento da encefalopatia hepática. A significância clínica dessa interação é variável e depende do antibiótico utilizado e da resposta individual do paciente.
- **Neomicina (para encefalopatia hepática):** A neomicina também atua na flora intestinal e é utilizada no tratamento da encefalopatia hepática. O uso concomitante com lactulose pode ter efeitos aditivos na redução da produção de amônia no intestino. No entanto, a neomicina possui seus próprios efeitos colaterais e seu uso prolongado deve ser cuidadosamente avaliado.
- **Preparações de potássio:** A lactulose pode aumentar a perda de potássio devido à diarreia induzida. Em pacientes que também utilizam preparações de potássio, pode ser necessário monitorar os níveis de potássio.

Cronofarmacologia:

Não há estudos significativos publicados sobre a cronofarmacologia específica da

lactulose. Seu efeito está diretamente relacionado à sua chegada ao cólon e à metabolização pela microbiota intestinal, processos que não são primariamente regidos por ritmos circadianos. A administração da lactulose é geralmente orientada pela necessidade de evacuação (para constipação) ou pelo regime de tratamento estabelecido para encefalopatia hepática, sem uma recomendação específica de horário baseada em cronofarmacologia. Para a constipação, alguns pacientes podem preferir tomar à noite para obter o efeito pela manhã.

Mecanismo de Ação:

A lactulose exerce seus efeitos terapêuticos através de dois principais mecanismos:

- **Ação Laxativa (na constipação):** A lactulose é um dissacarídeo sintético que não é hidrolisado pelas enzimas do intestino delgado e, portanto, não é absorvido significativamente. Ao chegar ao cólon, a lactulose é fermentada pela microbiota intestinal, principalmente por bactérias sacarolíticas, produzindo ácidos orgânicos de cadeia curta, como ácido lático, ácido acético e ácido butírico.

Esses ácidos aumentam a osmolaridade do conteúdo colônico, retraindo água no lúmen intestinal.

O aumento do volume e a acidificação do conteúdo colônico estimulam o peristaltismo, facilitando a defecação e aliviando a constipação.

- **Ação na Encefalopatia Hepática:** Na encefalopatia hepática, a lactulose ajuda a reduzir os níveis de amônia no sangue, um dos principais contribuintes para a disfunção cerebral. A fermentação da lactulose pelas bactérias colônicas produz um ambiente ácido no cólon. Esse pH ácido favorece a conversão da amônia (NH_3), que é absorvível, em íon amônio (NH_4^+), que não é absorvível e é excretado nas fezes. A lactulose também pode promover o crescimento de bactérias que utilizam amônia para o seu metabolismo e reduzir a população de bactérias produtoras de amônia. Além disso, o efeito laxativo da lactulose aumenta a frequência das evacuações, auxiliando na eliminação da amônia do intestino.

Farmacocinética:

- **Absorção:** A lactulose é minimamente absorvida pelo trato gastrointestinal. A maior parte da dose administrada atinge o cólon inalterada. A absorção sistêmica, quando ocorre, é muito pequena.

- **Distribuição:** Devido à mínima absorção, a distribuição sistêmica da lactulose é insignificante.

- **Metabolismo:** A lactulose não é metabolizada pelas enzimas digestivas humanas. Sua metabolização ocorre principalmente no cólon pela microbiota intestinal, que a fermenta em ácidos orgânicos de cadeia curta.

- **Eliminação:** A maior parte da lactulose administrada é excretada nas fezes como carboidratos e seus produtos de fermentação (ácidos orgânicos). Uma pequena quantidade que pode ser absorvida sistemicamente é eliminada pela urina.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica da lactulose está diretamente relacionada aos seus efeitos osmóticos e à sua metabolização pela flora intestinal:

- **Efeito Laxativo:** O aumento da osmolaridade no cólon e a estimulação do peristaltismo levam a um aumento da frequência e da consistência das evacuações. O tempo para o início do efeito laxativo pode variar de 24 a 48 horas.

- **Redução da Amônia (na Encefalopatia Hepática):** A acidificação do conteúdo colônico e a alteração da flora intestinal contribuem para a diminuição dos níveis de amônia no sangue, melhorando os sintomas da encefalopatia hepática. O efeito na redução da amônia é mais gradual e depende da dose e da resposta individual.

- A lactulose é considerada um laxante suave e é frequentemente utilizada no tratamento da constipação crônica e da encefalopatia hepática devido ao seu perfil de segurança relativamente bom e ao seu mecanismo de ação não irritante para a mucosa intestinal.

✿ Óleo Mineral 100%

Interações:

O óleo mineral pode interagir com alguns medicamentos, principalmente devido à sua natureza lipossolúvel e à sua capacidade de interferir na absorção de outras substâncias no trato gastrointestinal:

- Vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K): O uso prolongado e frequente de óleo mineral pode interferir na absorção dessas vitaminas, levando a deficiências. Recomenda-se evitar o uso crônico e, se necessário, administrar as vitaminas em horários separados (pelo menos 2 horas antes ou depois do óleo mineral).
- Anticoagulantes orais (derivados da cumarina, como a varfarina): O óleo mineral pode diminuir a absorção da vitamina K, que é essencial para a coagulação sanguínea. Isso pode teoricamente potencializar o efeito anticoagulante, aumentando o risco de sangramento. Recomenda-se cautela e monitoramento do INR (Índice Internacional Normalizado) se o uso concomitante for necessário.
- Contraceptivos orais: Há relatos de que o óleo mineral pode diminuir a absorção de contraceptivos orais, potencialmente reduzindo sua eficácia. Recomenda-se cautela e considerar métodos contraceptivos adicionais se o uso de óleo mineral for necessário.
- Outros medicamentos orais: O óleo mineral pode revestir a mucosa intestinal e interferir na absorção de outros medicamentos administrados por via oral, reduzindo sua eficácia. Recomenda-se administrar outros medicamentos orais pelo menos 2 horas antes ou depois do óleo mineral.
- Docusato de sódio (outro laxante emoliente): O uso concomitante pode aumentar a absorção do óleo mineral, potencialmente aumentando o risco de efeitos adversos, como pneumonia lipoídica (aspiração do óleo mineral para os pulmões). O uso combinado geralmente não é recomendado.

Cronofarmacologia:

Não há estudos significativos sobre a cronofarmacologia do óleo mineral. Seu efeito é puramente mecânico e físico no trato gastrointestinal, não estando relacionado aos ritmos biológicos do corpo. A administração do óleo mineral é geralmente feita à noite, pois o efeito laxativo costuma ocorrer dentro de 6 a 8 horas, resultando na evacuação pela manhã. No entanto, pode ser administrado em outros horários, dependendo da necessidade individual.

Mecanismo de Ação:

O óleo mineral atua como um laxante emoliente ou lubrificante. Seu mecanismo de ação principal é físico:

- Lubrificação do conteúdo intestinal: O óleo mineral não é absorvido pelo intestino e reveste a superfície do bolo fecal e a mucosa intestinal, facilitando a passagem das fezes pelo cólon.
- Prevenção da perda de água fecal: Ao formar uma barreira oleosa, o óleo mineral ajuda a reter água nas fezes, mantendo-as macias e facilitando sua eliminação. Ao contrário de outros tipos de laxantes (como os estimulantes ou osmóticos), o óleo mineral não estimula diretamente o peristaltismo intestinal. Seu efeito é puramente de lubrificação e amolecimento das fezes.

Farmacocinética:

- Absorção: O óleo mineral é minimamente absorvido pelo trato gastrointestinal. A maior parte da dose administrada passa pelo intestino e é eliminada nas fezes.
- Distribuição: Devido à mínima absorção, a distribuição sistêmica do óleo mineral é insignificante em condições normais de uso. No entanto, em casos de aspiração (especialmente em idosos ou pacientes com dificuldade de deglutição), o óleo mineral pode se acumular nos pulmões, causando pneumonia lipoídica.
- Metabolismo: O óleo mineral não sofre metabolismo significativo no trato gastrointestinal.
- Eliminação: A maior parte do óleo mineral ingerido é excretada nas fezes inalterada.

Farmacodinâmica:

O efeito farmacodinâmico do óleo mineral é a promoção da evacuação de fezes macias

e lubrificadas.

Início da ação: O efeito laxativo geralmente ocorre dentro de 6 a 8 horas após a administração oral, sendo mais previsível quando tomado à noite para produzir uma evacuação pela manhã.

- Eficácia: O óleo mineral é eficaz no tratamento da constipação ocasional, especialmente quando as fezes estão ressecadas e difíceis de expelir. No entanto, seu uso crônico não é recomendado devido ao risco de interferência na absorção de vitaminas lipossolúveis e outros efeitos adversos.

É importante utilizar o óleo mineral conforme as orientações médicas ou farmacêuticas, respeitando as doses recomendadas e evitando o uso prolongado. Em idosos e pacientes com dificuldade de deglutição, a administração deve ser feita com cautela para evitar a aspiração.

27. PISICOTRÓPICOS (Ansiolíticos, Antiepiléticos, Antipsicóticos E Antidepressivos)

27.1 Aminas Terciárias Anticolinérgicas

✳ Cloridrato de Biperideno 2 mg

Interações:

O biperideno pode interagir com diversos medicamentos, principalmente devido aos seus efeitos anticolinérgicos:

- Outros anticolinérgicos: O uso concomitante com outros medicamentos anticolinérgicos (como atropina, escopolamina, alguns anti-histamínicos, antidepressivos tricíclicos, fenotiazinas) pode potencializar os efeitos anticolinérgicos, aumentando o risco de efeitos colaterais como boca seca, visão turva, constipação, retenção urinária e confusão mental.
- Levodopa: O biperideno pode aumentar os efeitos da levodopa, mas também pode exacerbar discinesias (movimentos involuntários anormais). Ajustes de dose podem ser necessários.

- Neurolépticos (antipsicóticos): O biperideno é frequentemente usado para tratar os efeitos extrapiramidais induzidos por neurolépticos. No entanto, o uso concomitante pode mascarar alguns sinais de superdosagem de neurolépticos, como discinesia tardia. Além disso, pode haver um aumento do risco de efeitos anticolinérgicos.

- Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs): O uso concomitante pode aumentar o risco de efeitos colaterais anticolinérgicos e cardiovasculares.

- Antidepressivos tricíclicos: Potencialização dos efeitos anticolinérgicos.

Quinidina: Pode aumentar os efeitos anticolinérgicos do biperideno.

Álcool: O consumo de álcool pode potencializar os efeitos sedativos e confusão mental associados aos anticolinérgicos.

- Metoclopramida e domperidona: O biperideno pode antagonizar os efeitos gastrocinéticos desses medicamentos.

Cronofarmacologia:

Não há estudos extensivos sobre a cronofarmacologia do biperideno. A administração geralmente é feita duas a quatro vezes ao dia, com a dose e o horário ajustados individualmente para controlar os sintomas da doença de Parkinson ou as reações extrapiramidais. A consistência no horário de administração é importante para manter níveis terapêuticos estáveis. Alguns pacientes podem preferir tomar a última dose à noite para ajudar a controlar os sintomas noturnos, mas isso deve ser feito sob orientação médica devido ao potencial de efeitos colaterais.

Mecanismo de Ação:

O biperideno é um agente anticolinérgico com efeitos predominantemente centrais. Seu principal mecanismo de ação envolve o bloqueio dos receptores muscarínicos da

acetilcolina no sistema nervoso central.

Na doença de Parkinson, há um desequilíbrio entre os níveis de dopamina (diminuídos) e acetilcolina (relativamente aumentados) no gânglios da base. O biperideno, ao bloquear os receptores colinérgicos, ajuda a restaurar esse equilíbrio, reduzindo os sintomas parkinsonianos, como tremor, rigidez e bradicinesia (lentidão dos movimentos).

Nas reações extrapiramidais induzidas por neurolépticos, como distonia aguda, acatisia e parkinsonismo induzido por drogas, o bloqueio dos receptores dopaminérgicos pelos neurolépticos pode levar a um aumento da atividade colinérgica. O biperideno, ao antagonizar essa atividade colinérgica excessiva, ajuda a aliviar esses sintomas motores involuntários.

O biperideno possui maior seletividade pelos receptores M1 no cérebro, o que pode contribuir para seus efeitos terapêuticos e também para alguns de seus efeitos colaterais centrais.

Farmacocinética:

- **Absorção:** O biperideno é bem absorvido após administração oral. O pico de concentração plasmática é atingido em cerca de 1 a 1,5 horas. A biodisponibilidade oral é de aproximadamente 33%.
- **Distribuição:** O biperideno é amplamente distribuído no organismo e atravessa a barreira hematoencefálica, o que é essencial para sua ação central. A ligação a proteínas plasmáticas é moderada (cerca de 86-94%).
- **Metabolismo:** O biperideno é metabolizado principalmente no fígado por hidroxilação e conjugação. Vários metabólitos são formados, alguns dos quais podem ter alguma atividade anticolinérgica. O metabolismo envolve enzimas do citocromo P450, incluindo CYP2D6 e CYP3A4.
- **Eliminação:** A eliminação ocorre principalmente por via renal, com os metabólitos sendo excretados na urina. Uma pequena quantidade é eliminada nas fezes. A meia-vida de eliminação do biperideno é relativamente longa, variando de 18 a 24 horas, o que permite a administração em intervalos de algumas horas.

Farmacodinâmica:

O biperideno exerce seus efeitos terapêuticos através do bloqueio da neurotransmissão colinérgica no sistema nervoso central.

- **Redução dos sintomas parkinsonianos:** Ajuda a aliviar o tremor, a rigidez e a bradicinesia associados à doença de Parkinson, embora seja geralmente menos eficaz no tratamento da bradicinesia em comparação com a levodopa.
- **Alívio das reações extrapiramidais:** É eficaz no tratamento de distonias agudas, acatisia e parkinsonismo induzidos por neurolépticos.
- **Efeitos anticolinérgicos periféricos:** Embora a ação principal seja central, o biperideno também pode causar efeitos anticolinérgicos periféricos, como boca seca, visão turva, constipação e retenção urinária, devido ao bloqueio dos receptores muscarínicos em outros tecidos.

Efeitos colaterais centrais: Podem ocorrer efeitos colaterais no sistema nervoso central, como sonolência, tontura, confusão mental, agitação e alucinações, especialmente em idosos ou em doses elevadas.

A dose e a frequência da administração do biperideno devem ser cuidadosamente ajustadas pelo médico para obter o controle ideal dos sintomas com a menor incidência de efeitos colaterais.

27.2 Barbitúricos e Derivados

⌘ Fenobarbital 100mg & 40 mg/mL & 100mg/mL injetável

Interações:

O fenobarbital é um potente indutor de enzimas hepáticas do sistema citocromo P450 (CYP), o que pode levar a interações medicamentosas significativas, diminuindo a eficácia de muitos outros fármacos. Além disso, outros medicamentos

podem afetar os níveis de fenobarbital.

Medicamentos cuja eficácia pode ser reduzida pelo fenobarbital (devido à indução enzimática):

- Anticoagulantes orais (varfarina, acenocumarol): Redução do efeito anticoagulante, necessitando de doses mais altas e monitoramento do INR.

Anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina, lamotrigina, valproato): Interações complexas, podendo aumentar ou diminuir os níveis de outros anticonvulsivantes.

- Contraceptivos orais: Redução da eficácia contraceptiva, recomendando-se métodos alternativos.

Antidepressivos tricíclicos: Redução dos níveis plasmáticos e da eficácia.

- Antipsicóticos: Redução dos níveis plasmáticos e da eficácia.

Betabloqueadores: Redução do efeito anti-hipertensivo e antianginoso.

Bloqueadores dos canais de cálcio: Redução do efeito anti-hipertensivo e antianginoso.

- Digitálicos (digoxina): Redução dos níveis plasmáticos e da eficácia.

- Corticosteroides: Redução dos níveis plasmáticos e da eficácia.

Imunossupressores (ciclosporina, tacrolimo): Redução dos níveis plasmáticos e da eficácia, com risco de rejeição de transplantes.

- Antirretrovirais (inibidores da protease, não nucleosídeos): Redução dos níveis plasmáticos e da eficácia no tratamento do HIV.

- Antifúngicos azólicos (cetoconazol, itraconazol): Redução dos níveis plasmáticos e da eficácia.

- Antibióticos (metronidazol, tetraciclina): Redução dos níveis plasmáticos e da eficácia.

- Analgésicos opioides (metadona): Redução dos níveis plasmáticos e da eficácia.

- Teofilina: Aumento do metabolismo e redução dos níveis plasmáticos.

- Vitamina D: Aumento do metabolismo e possível deficiência.

- Medicamentos que podem aumentar os níveis de fenobarbital (inibindo seu metabolismo):

- Cloranfenicol: Pode inibir o metabolismo do fenobarbital, aumentando o risco de toxicidade.

- Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs): Podem prolongar os efeitos do fenobarbital.

- Valproato de sódio: Pode inibir o metabolismo do fenobarbital, aumentando os níveis plasmáticos e o risco de sedação excessiva.

- Outras interações:

- Álcool e outros depressores do SNC: Aumento dos efeitos depressores, como sedação e depressão respiratória.

- Antagonistas da vitamina K: O fenobarbital pode alterar a resposta aos anticoagulantes.

Cronofarmacologia:

Estudos sobre a cronofarmacologia do fenobarbital mostraram algumas variações nos seus efeitos ao longo do dia, mas essas descobertas não levaram a recomendações de dosagem específicas baseadas no ritmo circadiano na prática clínica. A administração do fenobarbital geralmente é feita uma ou duas vezes ao dia, com o objetivo de manter níveis séricos terapêuticos estáveis para o controle das convulsões. A consistência no horário da administração é importante para garantir a eficácia.

Mecanismo de Ação:

O fenobarbital é um barbitúrico que exerce seus efeitos principalmente no sistema nervoso central (SNC) através da potenciação da neurotransmissão inibitória mediada pelo ácido gama-aminobutírico (GABA). Seus principais mecanismos de ação incluem:

- Ligação ao receptor GABA-A: O fenobarbital se liga a um sítio alostérico no receptor GABA-A, um canal de íons cloreto ligado a um ligante.

- Aumento da condutância do cloreto: A ligação do fenobarbital prolonga a duração da abertura do canal de cloreto induzida pelo GABA. Isso aumenta o influxo de íons cloreto para dentro do neurônio, hiperpolarizando a membrana celular e tornando o neurônio menos excitável.
- Depressão da excitabilidade neuronal: A hiperpolarização da membrana neuronal dificulta a geração de potenciais de ação, resultando na depressão da excitabilidade neuronal. Esse efeito é a base da sua ação anticonvulsivante e sedativa.
- Bloqueio dos canais de sódio e cálcio voltagem-dependentes (em altas concentrações): Em concentrações mais elevadas, o fenobarbital também pode inibir a atividade dos canais de sódio e cálcio voltagem-dependentes, contribuindo para seus efeitos depressores do SNC.

Farmacocinética:

- Absorção: O fenobarbital é bem absorvido após administração oral e intramuscular. A absorção após injeção intramuscular pode ser lenta e errática. A biodisponibilidade oral é elevada (70-90%).
- Distribuição: O fenobarbital se distribui amplamente pelo corpo e atravessa a barreira hematoencefálica. Possui ligação às proteínas plasmáticas em torno de 40-60%.
- Metabolismo: O fenobarbital é metabolizado principalmente no fígado por enzimas do sistema citocromo P450 (principalmente CYP2C9 e CYP2C19) através de hidroxilação e conjugação com ácido glicurônico. É um potente indutor dessas enzimas, o que explica muitas de suas interações medicamentosas.
- Eliminação: A eliminação do fenobarbital é lenta, principalmente por via renal (na forma de metabólitos e uma pequena quantidade inalterada). A meia-vida de eliminação é longa, variando de 50 a 140 horas em adultos, o que permite a administração uma ou duas vezes ao dia para manter níveis terapêuticos estáveis.

Farmacodinâmica:

O fenobarbital exerce seus efeitos farmacológicos no sistema nervoso central:

- Ação anticonvulsivante: Eleva o limiar convulsivo e limita a propagação da atividade epiléptica no cérebro, sendo eficaz no controle de vários tipos de convulsões, incluindo convulsões tônico-clônicas generalizadas e parciais.
- Ação sedativa e hipnótica: Em doses mais baixas, pode produzir sedação e reduzir a ansiedade. Em doses mais altas, induz o sono. No entanto, devido aos seus efeitos colaterais e ao desenvolvimento de alternativas mais seguras, seu uso como sedativo e hipnótico é limitado.
- Indução enzimática: A indução das enzimas hepáticas do CYP450 é um efeito farmacodinâmico importante do fenobarbital, responsável por muitas de suas interações medicamentosas.

Devido ao seu potencial de dependência, sedação e interações medicamentosas, o uso do fenobarbital é geralmente reservado para situações específicas onde outras opções de tratamento não são adequadas ou eficazes. O monitoramento regular dos níveis séricos pode ser necessário para garantir a eficácia e minimizar a toxicidade.

27.3 Derivados Benzodiazepínicos

✿ Clonazepam 2,5mg/mL

Interações:

O clonazepam pode interagir com diversos medicamentos, principalmente devido aos seus efeitos depressores do sistema nervoso central e ao seu metabolismo hepático:

- Outros depressores do SNC (álcool, barbitúricos, opioides, outros benzodiazepínicos, neurolépticos, antidepressivos tricíclicos): Aumento do risco de sedação, depressão respiratória, hipotensão e comprometimento cognitivo e motor. A combinação geralmente deve ser evitada ou utilizada com extrema cautela e ajuste de dose.

- Anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina, valproato): Podem ocorrer interações complexas. A fenitoína e a carbamazepina podem aumentar o metabolismo do clonazepam, reduzindo seus níveis plasmáticos e eficácia. O valproato pode inibir o metabolismo do clonazepam, aumentando seus níveis e o risco de sedação.
- Inibidores do CYP3A4 (cetoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir): Podem inibir o metabolismo do clonazepam, aumentando seus níveis plasmáticos e o risco de efeitos colaterais (sedação excessiva, ataxia).
- Indutores do CYP3A4 (rifampicina, fenitoína, carbamazepina): Podem aumentar o metabolismo do clonazepam, reduzindo seus níveis plasmáticos e eficácia.
- Antidepressivos ISRS (fluoxetina, sertralina): Podem inibir o metabolismo do clonazepam, aumentando seus níveis plasmáticos. Além disso, a combinação pode aumentar o risco de efeitos colaterais no SNC.
- Cimetidina e omeprazol: Podem inibir o metabolismo do clonazepam, aumentando seus níveis plasmáticos.
- Dissulfiram: Pode inibir o metabolismo do clonazepam, aumentando seus níveis plasmáticos e efeitos sedativos.
- Levodopa: O clonazepam pode antagonizar os efeitos da levodopa no tratamento da doença de Parkinson.
- Fenitoína: Pode ocorrer aumento ou diminuição dos níveis de fenitoína com o uso concomitante de clonazepam.
- Relaxantes musculares (baclofeno): Aumento do efeito depressor do SNC e relaxante muscular.

Cronofarmacologia:

Estudos sobre a cronofarmacologia do clonazepam não demonstraram variações significativas na sua farmacocinética ou farmacodinâmica ao longo do dia que justifiquem recomendações específicas de horário de administração baseadas em ritmos circadianos. A administração do clonazepam geralmente é feita uma a três vezes ao dia, com a dose e o horário ajustados individualmente para controlar os sintomas (convulsões ou ansiedade) e minimizar os efeitos colaterais, como a sedação. A consistência no horário da administração é importante para manter níveis terapêuticos estáveis.

Mecanismo de Ação:

O clonazepam pertence à classe dos benzodiazepínicos e exerce seus efeitos principalmente no sistema nervoso central (SNC) através da potenciação da neurotransmissão inibitória mediada pelo ácido gama-aminobutírico (GABA). Seu principal mecanismo de ação envolve:

- Ligação ao receptor GABA-A: O clonazepam se liga a um sítio alostérico no receptor GABA-A, um complexo de canais de íons cloreto ligado a um ligante.
- Aumento da afinidade do GABA pelo receptor: A ligação do clonazepam aumenta a afinidade do GABA pelo seu receptor.

Aumento da frequência de abertura dos canais de cloreto: Isso resulta em um aumento da condutância do cloreto para dentro do neurônio quando o GABA se liga ao receptor.

- Hiperpolarização da membrana celular: O aumento do influxo de íons cloreto hiperpolariza a membrana neuronal, tornando o neurônio menos excitável e inibindo a transmissão nervosa.

Esse aumento da inibição GABAérgica é responsável pelos efeitos anticonvulsivantes, ansiolíticos, sedativos e relaxantes musculares do clonazepam. O clonazepam tem uma alta potência e uma longa duração de ação em comparação com outros benzodiazepínicos.

Farmacocinética:

- Absorção: O clonazepam é bem absorvido após administração oral. A solução oral (gotas) geralmente apresenta uma absorção rápida. O pico de concentração plasmática é atingido em 1 a 4 horas. A biodisponibilidade oral é elevada (cerca de 80-90%).
- Distribuição: O clonazepam é amplamente distribuído no organismo e atravessa a

barreira hematoencefálica. Possui alta ligação a proteínas plasmáticas (cerca de 85%).

- **Metabolismo:** O clonazepam é extensivamente metabolizado no fígado por enzimas do sistema citocromo P450 (principalmente CYP3A4 e CYP2C19) através de hidroxilação, redução do grupo nitro e acetilação. Vários metabólitos são formados, alguns dos quais podem ter alguma atividade farmacológica, embora geralmente menor que a do clonazepam.
- **Eliminação:** A eliminação do clonazepam é relativamente lenta. A meia-vida de eliminação varia amplamente entre indivíduos, geralmente entre 30 e 40 horas (podendo ser mais longa em idosos). Os metabólitos são excretados principalmente na urina, na forma de conjugados glicuronídeos e sulfatos.

✿ Diazepam 5mg & 10mg/mL injetável

Interações:

O diazepam pode interagir com diversos medicamentos, principalmente devido aos seus efeitos depressores do sistema nervoso central e ao seu metabolismo hepático:

- **Outros depressores do SNC** (álcool, barbitúricos, opioides, outros benzodiazepínicos, neurolépticos, antidepressivos tricíclicos): Aumento do risco de sedação, depressão respiratória, hipotensão e comprometimento cognitivo e motor. A combinação geralmente deve ser evitada ou utilizada com extrema cautela e ajuste de dose.
- **Anticonvulsivantes** (fenitoína, carbamazepina, valproato): Podem ocorrer interações complexas. A fenitoína e a carbamazepina podem aumentar o metabolismo do diazepam, reduzindo seus níveis plasmáticos e eficácia. O valproato pode inibir o metabolismo do diazepam, aumentando seus níveis e o risco de sedação.
- **Inibidores do CYP3A4** (cetoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir): Podem inibir o metabolismo do diazepam, aumentando seus níveis plasmáticos e o risco de efeitos colaterais (sedação excessiva, ataxia).
- **Indutores do CYP3A4** (rifampicina, fenitoína, carbamazepina): Podem aumentar o metabolismo do diazepam, reduzindo seus níveis plasmáticos e eficácia.
- **Antidepressivos ISRS** (fluoxetina, sertralina): Podem inibir o metabolismo do diazepam, aumentando seus níveis plasmáticos. Além disso, a combinação pode aumentar o risco de efeitos colaterais no SNC.
- **Dissulfiram:** Pode inibir o metabolismo do diazepam, aumentando seus níveis plasmáticos e efeitos sedativos.
- **Levodopa:** O diazepam pode antagonizar os efeitos da levodopa no tratamento da doença de Parkinson.
- **Fenitoína:** Pode ocorrer aumento ou diminuição dos níveis de fenitoína com o uso concomitante de diazepam.
- **Relaxantes musculares** (baclofeno): Aumento do efeito depressor do SNC e relaxante muscular.

Cronofarmacologia:

Estudos sobre a cronofarmacologia do diazepam não demonstraram variações significativas na sua farmacocinética ou farmacodinâmica ao longo do dia que justifiquem recomendações específicas de horário de administração baseadas em ritmos circadianos. A administração do diazepam injetável é geralmente feita conforme a necessidade clínica para tratamento agudo de condições como status epilepticus, ansiedade grave ou espasmos musculares. Para a apresentação oral (5 mg), a dose e o horário são ajustados individualmente para controlar os sintomas, geralmente uma a quatro vezes ao dia. A consistência no horário da administração pode ser importante para manter níveis terapêuticos estáveis no tratamento crônico (quando aplicável).

Mecanismo de Ação:

O diazepam pertence à classe dos benzodiazepínicos e exerce seus efeitos principalmente no sistema nervoso central (SNC) através da potenciação da

neurotransmissão inibitória mediada pelo ácido gama-aminobutírico (GABA). Seu principal mecanismo de ação envolve:

- **Ligação ao receptor GABA-A:** O diazepam se liga a um sítio alostérico no receptor GABA-A, um complexo de canais de íons cloreto ligado a um ligante.
- **Aumento da afinidade do GABA pelo receptor:** A ligação do diazepam aumenta a afinidade do GABA pelo seu receptor.
- **Aumento da frequência de abertura dos canais de cloreto:** Isso resulta em um aumento da condutância do cloreto para dentro do neurônio quando o GABA se liga ao receptor.
- **Hiperpolarização da membrana celular:** O aumento do influxo de íons cloreto hiperpolariza a membrana neuronal, tornando o neurônio menos excitável e inibindo a transmissão nervosa.

Esse aumento da inibição GABAérgica é responsável pelos efeitos ansiolíticos, sedativos, relaxantes musculares e anticonvulsivantes do diazepam. O diazepam tem uma alta lipossolubilidade, o que permite uma rápida entrada no cérebro.

Farmacocinética

- Diazepam (Oral e Injetável):

- **Absorção:** Oral (5 mg): Bem absorvido pelo trato gastrointestinal. O pico de concentração plasmática é atingido em 0,5 a 2 horas. A biodisponibilidade oral é de aproximadamente 75%.

Injetável (10 mg/mL): A absorção após injeção intramuscular pode ser errática e mais lenta do que a via oral. A via intravenosa proporciona uma ação rápida e biodisponibilidade de 100%.

- **Distribuição:** O diazepam é amplamente distribuído no organismo e atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica devido à sua alta lipossolubilidade. Possui alta ligação a proteínas plasmáticas (cerca de 98-99%).
- **Metabolismo:** O diazepam é extensivamente metabolizado no fígado por enzimas do sistema citocromo P450 (principalmente CYP2C19 e CYP3A4) através de desmetilação e hidroxilação. Produz metabólitos ativos, como o nordiazepam (desmetildiazepam), que tem uma meia-vida ainda mais longa e contribui para os efeitos terapêuticos e a duração da ação do diazepam.
- **Eliminação:** A eliminação do diazepam é lenta. A meia-vida de eliminação varia amplamente entre indivíduos, geralmente entre 20 e 100 horas (podendo ser mais longa em idosos e em pacientes com disfunção hepática). Os metabólitos são excretados principalmente na urina, na forma de conjugados glicuronídeos.

Farmacodinâmica:

O diazepam exerce seus efeitos farmacológicos no sistema nervoso central:

- **Ação ansiolítica:** Reduz a ansiedade e a tensão.
- **Ação sedativa e hipnótica:** Promove a sedação e facilita o sono.
- **Ação relaxante muscular:** Relaxa os músculos esqueléticos.
- **Ação anticonvulsivante:** É eficaz no tratamento de vários tipos de convulsões, incluindo status epilepticus (principalmente por via intravenosa).

Devido à sua longa meia-vida e à formação de metabólitos ativos, os efeitos do diazepam podem persistir por um período prolongado. O uso crônico pode levar ao desenvolvimento de tolerância e dependência. A interrupção do tratamento deve ser gradual para evitar sintomas de abstinência. A apresentação injetável é particularmente útil em situações agudas onde uma resposta rápida é necessária.

✿ Flumazenil 0,1mg/mL

Interações:

O flumazenil interage principalmente com os benzodiazepínicos, pois seu mecanismo de ação envolve o bloqueio dos efeitos desses fármacos. No entanto, algumas outras interações podem ocorrer:

- **Benzodiazepínicos:** O flumazenil antagoniza os efeitos dos benzodiazepínicos, incluindo sedação, hipnose, ansiólise, relaxamento muscular e efeito anticonvulsivante.

A magnitude da reversão depende da dose de flumazenil administrada e da dose e meia-vida do benzodiazepínico. Em pacientes dependentes de benzodiazepínicos, a administração rápida de flumazenil pode precipitar síndrome de abstinência, incluindo ansiedade, agitação, tremores e convulsões.

- Antidepressivos tricíclicos (ADTs): Em casos de overdose mista de benzodiazepínicos e ADTs, o flumazenil pode aumentar o risco de efeitos colaterais anticolinérgicos e convulsões induzidas pelos ADTs. A reversão da sedação pode levar à manifestação de toxicidade dos ADTs.
- Barbitúricos e outros depressores do SNC: O flumazenil não reverte os efeitos de barbitúricos, opioides ou outros depressores do sistema nervoso central que não atuam nos receptores benzodiazepínicos. No entanto, em casos de overdose mista, a reversão dos efeitos dos benzodiazepínicos pode tornar mais evidente a depressão respiratória causada por outros agentes.
- Bloqueadores neuromusculares: O flumazenil não interfere com os efeitos dos bloqueadores neuromusculares.
- Álcool: Embora o flumazenil antagonize os efeitos dos benzodiazepínicos, não antagoniza os efeitos do álcool. Em pacientes intoxicados com álcool e benzodiazepínicos, a reversão dos efeitos dos benzodiazepínicos pode levar à manifestação dos efeitos da intoxicação alcoólica.

Cronofarmacologia:

Não há dados clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia do flumazenil. Sua administração é guiada pela necessidade de reversão dos efeitos dos benzodiazepínicos, independentemente do horário do dia. A farmacocinética do flumazenil, como sua rápida metabolização e curta meia-vida, determina a frequência e a dose da administração, e não os ritmos circadianos do paciente.

Mecanismo de Ação:

O flumazenil é um antagonista competitivo dos receptores benzodiazepínicos no complexo receptor GABA-A (ácido gama-aminobutírico tipo A) no sistema nervoso central. Os benzodiazepínicos potencializam os efeitos inibitórios do GABA ao se ligarem a um sítio específico nesse receptor, aumentando a frequência de abertura dos canais de cloreto e causando hiperpolarização neuronal.

O flumazenil liga-se ao mesmo sítio de ligação dos benzodiazepínicos no receptor GABA-A, mas não ativa o receptor. Ao fazer isso, ele bloqueia ou impede a ligação dos benzodiazepínicos, revertendo seus efeitos farmacológicos. A eficácia do flumazenil em reverter os efeitos dos benzodiazepínicos depende da dose administrada e da afinidade do benzodiazepínico pelo receptor. Em geral, doses mais altas de flumazenil são necessárias para antagonizar os efeitos de benzodiazepínicos com alta afinidade pelo receptor.

O flumazenil possui alta afinidade pelo receptor benzodiazepínico, mas tem pouco ou nenhum efeito intrínseco (atividade agonista).

Farmacocinética:

- Absorção: O flumazenil é rapidamente absorvido após administração intravenosa, com o pico de concentração plasmática atingido em poucos minutos. A biodisponibilidade por via oral é baixa devido ao extenso metabolismo de primeira passagem. Portanto, a administração é geralmente intravenosa.
- Distribuição: O flumazenil possui um volume de distribuição de aproximadamente 0,63 a 1,09 L/kg, indicando distribuição para os tecidos além do volume plasmático. Liga-se moderadamente às proteínas plasmáticas (cerca de 40-50%). Atravessa a barreira hematoencefálica rapidamente, o que é essencial para sua ação no SNC.
- Metabolismo: O flumazenil é rapidamente metabolizado no fígado por enzimas do sistema citocromo P450, principalmente CYP3A4. Os principais metabólitos são desmetilados e hidroxilados, sendo inativos.
- Eliminação: O flumazenil é rapidamente eliminado do organismo, principalmente por metabolismo hepático. A meia-vida de eliminação é curta, geralmente variando de 0,7 a 1,3 horas (aproximadamente 40 a 80 minutos). Cerca de 90-99% da dose

administrada é excretada na urina como metabólitos inativos dentro de 72 horas.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica do flumazenil está diretamente relacionada à sua capacidade de antagonizar os efeitos dos benzodiazepínicos no sistema nervoso central.

- **Reversão da sedação e anestesia:** A administração de flumazenil resulta em um rápido despertar e retorno da função cognitiva e motora em pacientes que foram sedados ou anestesiados com benzodiazepínicos. A velocidade e a completude da reversão dependem da dose de flumazenil e das características do benzodiazepínico utilizado.
- **Tratamento de overdose:** Em casos de overdose por benzodiazepínicos, o flumazenil pode reverter a depressão do sistema nervoso central, incluindo a depressão respiratória e a hipotensão. No entanto, seu uso deve ser cauteloso em pacientes com overdose mista ou em pacientes dependentes de benzodiazepínicos devido ao risco de efeitos adversos.
- **Duração da ação:** Devido à sua curta meia-vida, os efeitos do flumazenil podem desaparecer antes dos efeitos de benzodiazepínicos de ação mais longa, podendo ocorrer ressedação. Nesses casos, doses repetidas ou infusão contínua de flumazenil podem ser necessárias.

É importante ressaltar que o flumazenil deve ser utilizado com cautela e sob supervisão médica, especialmente em pacientes com histórico de convulsões, dependência de benzodiazepínicos ou overdose mista. A administração muito rápida pode precipitar efeitos adversos graves.

✿ Midazolam 5 mg/mL

Interações:

O midazolam possui um perfil de interações medicamentosas significativo, principalmente devido ao seu metabolismo hepático via citocromo P450 (CYP3A4):

- **Inibidores do CYP3A4** (cetoconazol, itraconazol, voriconazol, fluconazol, eritromicina, claritromicina, ciprofloxacino, diltiazem, verapamil, cimetidina, ranitidina, aprepitante, nefazodona, inibidores da protease do HIV, suco de toranja): A inibição do CYP3A4 pode reduzir o metabolismo do midazolam, levando a um aumento significativo dos seus níveis plasmáticos, prolongamento da sua ação e aumento do risco de sedação excessiva, depressão respiratória e outros efeitos colaterais. A coadministração com inibidores potentes do CYP3A4 é geralmente contraindicada ou requer extrema cautela e redução significativa da dose de midazolam.
- **Indutores do CYP3A4** (rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, erva de São João): A indução do CYP3A4 pode aumentar o metabolismo do midazolam, levando a uma diminuição dos seus níveis plasmáticos e redução da sua eficácia. Pode ser necessário aumentar a dose de midazolam em pacientes que utilizam indutores do CYP3A4.
- **Outros depressores do SNC** (álcool, barbitúricos, opioides, outros benzodiazepínicos, neurolépticos, antidepressivos tricíclicos): Aumento do risco de sedação, depressão respiratória, hipotensão e comprometimento cognitivo e motor. A combinação requer cautela e pode necessitar de ajuste de dose de um ou ambos os medicamentos.
- **Anticonvulsivantes** (valproato): Pode aumentar os níveis de midazolam por inibição do seu metabolismo.
- **Bloqueadores neuromusculares** (succinilcolina, vecurônio): O midazolam pode potencializar o efeito dos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes.
- **Anestésicos gerais:** O midazolam pode potencializar os efeitos dos anestésicos gerais, permitindo a utilização de doses mais baixas.

Cronofarmacologia:

Não há estudos significativos que demonstrem uma cronofarmacologia clinicamente

relevante para o midazolam. Sua administração é geralmente guiada pela necessidade clínica imediata de sedação, ansiólise ou controle de convulsões, sem uma consideração primária dos ritmos circadianos. A rapidez do seu início de ação e a curta duração do seu efeito fazem com que o tempo de administração seja mais influenciado pelo procedimento ou pela condição a ser tratada do que por fatores cronobiológicos.

Mecanismo de Ação:

O midazolam é um benzodiazepínico de ação curta que exerce seus efeitos principalmente no sistema nervoso central (SNC) através da potenciação da neurotransmissão inibitória mediada pelo ácido gama-aminobutírico (GABA). Seu principal mecanismo de ação envolve:

- **Ligação ao receptor GABA-A:** O midazolam se liga a um sítio alostérico no receptor GABA-A, um complexo de canais de íons cloreto ligado a um ligante.
- **Aumento da afinidade do GABA pelo receptor:** A ligação do midazolam aumenta a afinidade do GABA pelo seu receptor.
- **Aumento da frequência de abertura dos canais de cloreto:** Isso resulta em um aumento da condutância do cloreto para dentro do neurônio quando o GABA se liga ao receptor.
- **Hiperpolarização da membrana celular:** O aumento do influxo de íons cloreto hiperpolariza a membrana neuronal, tornando o neurônio menos excitável e inibindo a transmissão nervosa.

Essa potenciação da inibição GABAérgica é responsável pelos efeitos sedativos, ansiolíticos, hipnóticos, amnésicos e anticonvulsivantes do midazolam. Sua alta lipossolubilidade permite uma rápida entrada no cérebro, contribuindo para o seu rápido início de ação.

Farmacocinética:

- **Absorção:** O midazolam pode ser administrado por diversas vias (intravenosa, intramuscular, oral, nasal, retal). A via intravenosa proporciona uma absorção completa e rápida (biodisponibilidade de 100%). A absorção intramuscular também é rápida e completa. A absorção oral é rápida, mas sofre um significativo metabolismo de primeira passagem, resultando em uma biodisponibilidade de cerca de 30-50%. As vias nasal e retal também apresentam absorção rápida, mas com biodisponibilidade variável.
- **Distribuição:** O midazolam é rapidamente distribuído para o sistema nervoso central devido à sua alta lipossolubilidade. Possui alta ligação a proteínas plasmáticas (cerca de 96-97%).
- **Metabolismo:** O midazolam é extensivamente metabolizado no fígado pela enzima CYP3A4 do citocromo P450. O principal metabólito é o 1-hidroimidazolam, que possui alguma atividade farmacológica, mas é rapidamente glucuronizado para um metabólito inativo.
- **Eliminação:** A eliminação do midazolam é rápida. A meia-vida de eliminação varia entre 1,5 e 2,5 horas em adultos saudáveis, podendo ser prolongada em idosos, pacientes com insuficiência hepática ou cardíaca e em neonatos. Os metabólitos glucuronizados são excretados principalmente na urina.

Farmacodinâmica:

O midazolam é caracterizado por um rápido início de ação e curta duração do efeito.

- **Ação sedativa e hipnótica:** Induz rapidamente sedação e sono, sendo útil para procedimentos médicos e odontológicos.
- **Ação ansiolítica:** Reduz a ansiedade e promove relaxamento.
- **Ação amnésica:** Causa amnésia anterógrada, prejudicando a formação de novas memórias após a administração, o que é útil para procedimentos desconfortáveis.
- **Ação anticonvulsivante:** Eficaz no tratamento de convulsões agudas, incluindo status epilepticus.
- **Ação relaxante muscular:** Possui algum efeito relaxante muscular.

Devido ao seu rápido início de ação e curta duração, o midazolam é frequentemente preferido para procedimentos de curta duração. No entanto, a monitorização cuidadosa

da função respiratória e cardiovascular é essencial devido ao risco de depressão respiratória, especialmente quando administrado por via intravenosa ou em combinação com outros depressores do SNC.

27.4 Derivados da Hidantoína

⌘ Fenitoína Sódica 100mg & 50mg/mL injetável

Interações:

A fenitoína é um potente indutor e inibidor de várias enzimas do sistema citocromo P450 (CYP), o que a torna propensa a interações medicamentosas significativas. Além disso, outros medicamentos podem afetar os níveis de fenitoína.

- Medicamentos cuja eficácia pode ser reduzida pela fenitoína (devido à indução enzimática):
- Anticoagulantes orais (varfarina): Redução do efeito anticoagulante, necessitando de doses mais altas e monitoramento do INR.
- Contraceptivos orais: Redução da eficácia contraceptiva, recomendando-se métodos alternativos.
- Corticosteroides: Redução dos níveis plasmáticos e da eficácia.
- Digitálicos (digoxina): Redução dos níveis plasmáticos e da eficácia.
- Antidepressivos tricíclicos: Redução dos níveis plasmáticos e da eficácia.
- Antipsicóticos: Redução dos níveis plasmáticos e da eficácia.
- Bloqueadores dos canais de cálcio (nifedipino): Redução dos níveis plasmáticos e da eficácia.
- Beta-bloqueadores: Redução dos níveis plasmáticos e da eficácia.
- Antirretrovirais (inibidores da protease, não nucleosídeos): Redução dos níveis plasmáticos e da eficácia no tratamento do HIV.
- Antifúngicos azólicos (cetoconazol, itraconazol): Redução dos níveis plasmáticos e da eficácia.
- Antibióticos (doxiciclina): Redução dos níveis plasmáticos e da eficácia.
- Analgésicos opioides (metadona): Redução dos níveis plasmáticos e da eficácia.
- Teofilina: Aumento do metabolismo e redução dos níveis plasmáticos.
- Lamotrigina: Interação complexa, podendo reduzir os níveis de lamotrigina.
- Valproato de sódio: Interação complexa, podendo aumentar ou diminuir os níveis de fenitoína.

- Medicamentos que podem aumentar os níveis de fenitoína (inibindo seu metabolismo):

- Cloranfenicol: Pode inibir o metabolismo da fenitoína, aumentando o risco de toxicidade.
 - Cimetidina: Pode inibir o metabolismo da fenitoína.
 - Dissulfiram: Pode inibir o metabolismo da fenitoína.
 - Fluoxetina, sertralina: Podem inibir o metabolismo da fenitoína.
 - Isoniazida: Pode inibir o metabolismo da fenitoína.
 - Sulfonamidas: Podem inibir o metabolismo da fenitoína.
 - Varfarina: Pode inibir o metabolismo da fenitoína (interação complexa).
 - Álcool (uso agudo): Pode inibir o metabolismo da fenitoína.
- Outras interações:
- Álcool (uso crônico): Pode induzir o metabolismo da fenitoína, reduzindo seus níveis.
 - Antiácidos: Podem diminuir a absorção da fenitoína.
 - Alimentos: A absorção da fenitoína pode ser afetada pela dieta e pela formulação do medicamento.

Cronofarmacologia:

Estudos sobre a cronofarmacologia da fenitoína mostraram algumas variações nos níveis séricos ao longo do dia, mas essas variações geralmente não são consideradas

cl clinicamente significativas para justificar ajustes de dose baseados no ritmo circadiano na prática clínica. A administração da fenitoína geralmente é feita uma a três vezes ao dia, com o objetivo de manter níveis séricos terapêuticos estáveis para o controle das convulsões. A consistência no horário da administração é crucial devido à sua farmacocinética não linear.

Mecanismo de Ação:

A fenitoína é um anticonvulsivante que atua principalmente limitando a propagação da atividade convulsiva no cérebro sem deprimir a função normal do sistema nervoso central. Seu principal mecanismo de ação envolve:

- **Bloqueio dos canais de sódio** voltagem-dependentes: A fenitoína estabiliza as membranas neuronais hiperexcitáveis, prolongando o estado inativo dos canais de sódio voltagem-dependentes. Isso reduz a capacidade dos neurônios de disparar potenciais de ação de alta frequência, que são característicos da atividade convulsiva.
- **Redução do influxo de cálcio:** A fenitoína também pode inibir o influxo de cálcio através das membranas neuronais e interferir na liberação de neurotransmissores.
- **Potenciação da ação inibitória do GABA** (em altas concentrações): Em concentrações mais elevadas, a fenitoína pode aumentar a resposta ao neurotransmissor inibitório GABA.

Farmacocinética:

A farmacocinética da fenitoína é não linear e dependente da dose, o que significa que pequenos aumentos na dose podem levar a aumentos desproporcionais nos níveis séricos e potencial toxicidade.

- **Absorção:** A absorção da fenitoína oral é lenta e variável, dependendo da formulação e de fatores individuais. A fenitoína sódica é mais solúvel e geralmente melhor absorvida do que o ácido fenitoínico. A absorção pode ser influenciada por alimentos e antiácidos. A apresentação injetável (fenitoína sódica) é utilizada quando a administração oral não é viável ou para controle rápido de convulsões. A absorção intramuscular é lenta e errática, geralmente não sendo a via preferencial. A administração intravenosa deve ser feita lentamente para evitar hipotensão e arritmias cardíacas.
- **Distribuição:** A fenitoína é altamente ligada a proteínas plasmáticas (cerca de 90%), principalmente à albumina. A diminuição da albumina sérica (em pacientes com insuficiência renal, hepática ou desnutrição) pode levar a um aumento da fração livre (ativa) da fenitoína e risco de toxicidade, mesmo com níveis séricos totais dentro da faixa terapêutica usual. A fenitoína atravessa a barreira placentária e está presente no leite materno.
- **Metabolismo:** A fenitoína é extensivamente metabolizada no fígado por enzimas do sistema citocromo P450 (principalmente CYP2C9 e CYP2C19). O metabolismo é saturável, o que contribui para a farmacocinética não linear. Pequenos aumentos na dose podem saturar as enzimas metabólicas, levando a aumentos acentuados nos níveis séricos.
- **Eliminação:** Os metabólitos inativos da fenitoína são eliminados principalmente na urina. Uma pequena quantidade da droga inalterada pode ser excretada nas fezes. A meia-vida da fenitoína é variável e dependente da concentração, geralmente variando de 7 a 42 horas em adultos. Em crianças, a meia-vida tende a ser mais curta.

Farmacodinâmica:

A fenitoína é eficaz no controle de convulsões tônico-clônicas generalizadas e parciais complexas. Não é eficaz no tratamento de crises de ausência.

- **Ação anticonvulsivante:** Estabiliza a membrana neuronal e reduz a propagação da atividade epiléptica.
- **Efeitos cardiovasculares** (com administração intravenosa rápida): Pode causar hipotensão e arritmias cardíacas devido aos efeitos diretos no miocárdio e na condução cardíaca. A administração intravenosa deve ser lenta e monitorada.
- **Neurotoxicidade:** Níveis séricos elevados podem causar nistagmo, ataxia, disartria e outros sinais de neurotoxicidade.

Devido à sua farmacocinética não linear, alta ligação proteica e potencial de interações medicamentosas, o monitoramento regular dos níveis séricos de fenitoína é essencial para garantir a eficácia e minimizar o risco de toxicidade. Ajustes de dose devem ser feitos com cautela e baseados nos níveis séricos e na resposta clínica do paciente.

27.5 Derivados da Carboxiamida

⌘ Carbamazepina 20 mg/mL & 200mg & 200mg

Interações:

A carbamazepina é um indutor potente de enzimas hepáticas do sistema citocromo P450 (CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 e CYP2C19), o que pode levar a interações medicamentosas significativas, diminuindo a eficácia de muitos outros fármacos. Além disso, outros medicamentos podem afetar os níveis de carbamazepina.

- Medicamentos cuja eficácia pode ser reduzida pela carbamazepina (devido à indução enzimática):

- Anticoagulantes orais (varfarina)
- Contraceptivos orais (recomenda-se métodos não hormonais)
- Antidepressivos (tricíclicos, ISRSs como fluoxetina e sertralina)
- Antipsicóticos (olanzapina)
- Outros anticonvulsivantes (fenitoína, lamotrigina, topiramato, valproato - interação complexa)
- Bloqueadores dos canais de cálcio (nifedipino, verapamil, diltiazem)
- Betabloqueadores
- Digitálicos (digoxina)
- Corticosteroides
- Imunossupressores (ciclosporina, tacrolimo)
- Antirretrovirais (inibidores da protease, não nucleosídeos)
- Antifúngicos azólicos (itraconazol, cetoconazol, voriconazol)
- Antibióticos (doxiciclina)
- Analgésicos opioides (metadona)
- Teofilina

- Medicamentos que podem aumentar os níveis de carbamazepina (inibindo seu metabolismo):

Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) - contraindicado o uso concomitante

- Antidepressivos (nefazodona, fluvoxamina, possivelmente desipramina e paroxetina)

Antifúngicos azólicos (itraconazol, cetoconazol, voriconazol)

- Antibióticos macrolídeos (eritromicina, claritromicina)
- Bloqueadores dos canais de cálcio (verapamil, diltiazem)
- Cimetidina
- Suco de toranja (aumenta os níveis de carbamazepina)

- Outras interações:

- Álcool: Pode reduzir a tolerância ao álcool e aumentar os efeitos depressores do SNC.

- Lítio: Pode aumentar o risco de efeitos colaterais neurológicos.

- Diuréticos (hidroclorotiazida, furosemida): Aumento do risco de hiponatremia.

Cronofarmacologia:

Estudos sugerem que pode haver variações nos níveis plasmáticos da carbamazepina ao longo do dia, com picos mais altos durante a noite em alguns pacientes. No entanto, a prática clínica geralmente se concentra em manter níveis terapêuticos estáveis ao longo do dia, com a administração da dose dividida duas a quatro vezes ao dia para minimizar os picos e vales na concentração plasmática e melhorar a tolerabilidade. A consistência no horário da administração é mais importante do que ajustes baseados em ritmos circadianos.

Mecanismo de Ação:

O mecanismo de ação da carbamazepina é complexo e multifacetado, envolvendo:

- **Bloqueio dos canais de sódio** voltagem-dependentes: A carbamazepina limita a propagação de descargas neuronais repetitivas, estabilizando as membranas neuronais hiperexcitáveis, prolongando o estado inativo dos canais de sódio. Este é considerado o principal mecanismo de sua ação anticonvulsivante.
- **Redução da liberação de neurotransmissores excitatórios:** A carbamazepina pode inibir a liberação de glutamato, um neurotransmissor excitatório no cérebro, o que contribui para seus efeitos antiepilépticos e estabilizadores de humor.
- **Efeitos nos canais de cálcio:** A carbamazepina pode modular a função dos canais de cálcio voltagem-dependentes.
- **Aumento da condutância do potássio:** Alguns estudos sugerem que a carbamazepina pode aumentar a condutância do potássio, hiperpolarizando as membranas neuronais.
- **Efeitos nos sistemas noradrenérgico e dopaminérgico:** No tratamento do transtorno bipolar, a carbamazepina pode influenciar os sistemas de neurotransmissão da noradrenalina e dopamina.

Farmacocinética:

A farmacocinética da carbamazepina é caracterizada por absorção lenta e errática, metabolismo hepático e indução autoenzimática.

- **Absorção:** A carbamazepina é quase completamente absorvida após a administração oral, mas a taxa de absorção é relativamente lenta. Os comprimidos atingem o pico de concentração plasmática em cerca de 12 horas, enquanto a suspensão oral pode atingir o pico mais rapidamente (1-6 horas). A ingestão de alimentos pode aumentar a taxa de absorção da suspensão.
- **Distribuição:** A carbamazepina liga-se extensamente às proteínas plasmáticas (cerca de 70-80%). Distribui-se amplamente pelos tecidos, incluindo o sistema nervoso central.
- **Metabolismo:** A carbamazepina é metabolizada principalmente no fígado pelas enzimas do sistema citocromo P450, principalmente a CYP3A4, em um metabólito ativo, a carbamazepina-10,11-epóxido. Este metabólito também possui atividade anticonvulsivante e é posteriormente metabolizado a metabólitos inativos. A carbamazepina é um indutor de seu próprio metabolismo (autoindução), o que significa que sua meia-vida pode diminuir com o uso crônico.
- **Eliminação:** A carbamazepina e seus metabólitos são eliminados principalmente pela urina. A meia-vida inicial da carbamazepina é de cerca de 25-65 horas, mas diminui para 12-17 horas com a administração crônica devido à autoindução enzimática.

Farmacodinâmica:

A carbamazepina é eficaz no tratamento de:

- **Epilepsia:** Crises parciais complexas e simples, crises tônico-clônicas generalizadas e formas mistas dessas crises. Geralmente não é eficaz em crises de ausência e crises mioclônicas.
- **Transtorno Bipolar:** Tratamento da mania aguda e manutenção para prevenir ou atenuar recorrências.
- **Neuralgia do Trigêmeo:** Alívio da dor associada a esta condição.
- **Síndrome de Abstinência Alcoólica:** Controle de sintomas de abstinência.

O monitoramento dos níveis séricos da carbamazepina é importante para otimizar a dose e minimizar o risco de toxicidade, especialmente devido à sua farmacocinética não linear e potencial de indução enzimática. A faixa terapêutica usual é de 4 a 12 mcg/mL.

27.6 Derivados de Ácidos Graxos

✿ Valproato de Sódio ou Ácido Valpróico 288mg Equivalente a 250 19G Ácido

Valpróico

✿ Valproato de Sódio ou Ácido Valpróico 576mg Equivalente a 500 19G Ácido Valpróico

✿ Valproato de Sódio ou Ácido Valpróico 57,624mg/mL Equivalente a 50 mg Ácido valpróico

Interações:

O valproato pode interagir com diversos medicamentos, alterando seus níveis ou os níveis do valproato, ou potencializando efeitos colaterais:

- Outros anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, lamotrigina): Interações complexas podem ocorrer, com aumento ou diminuição dos níveis séricos de ambos os fármacos. O valproato pode inibir o metabolismo de alguns, como fenobarbital e lamotrigina, elevando seus níveis.
- Antidepressivos (ISRSs, tricíclicos): O valproato pode aumentar os níveis de alguns antidepressivos. Há risco aumentado de efeitos colaterais.
- Neurolépticos: O valproato pode potencializar os efeitos sedativos de neurolépticos.
- Benzodiazepínicos: O valproato pode aumentar a fração livre de diazepam, intensificando seus efeitos.
- Varfarina: O valproato pode aumentar o efeito anticoagulante e o risco de sangramento.
- Ácido acetilsalicílico (AAS): Pode aumentar os níveis séricos livres de valproato.
- Antibióticos carbapenêmicos (meropenem, imipenem): Podem reduzir significativamente os níveis de valproato.
- Mefloquina: Aumenta o metabolismo do valproato e possui efeito convulsivante, aumentando o risco de crises.
- Ritonavir: Pode aumentar a depuração do valproato, reduzindo seus níveis.
- Colestiramina: Pode reduzir a absorção do valproato.
- Topiramato e/ou acetazolamida: A administração conjunta foi associada a hiperamonemia e/ou encefalopatia, além de hipotermia.
- Clonazepam: O uso concomitante pode levar a estado de ausência em pacientes com histórico desse tipo de crise.
- Propofol: Pode ocorrer aumento no nível sanguíneo de propofol.
- Lítio: Pode aumentar o risco de efeitos colaterais neurológicos.
- Anticoagulantes: O valproato pode inibir a agregação plaquetária, aumentando o risco de sangramento.

Cronofarmacologia:

Não há dados robustos que indiquem uma cronofarmacologia clinicamente significativa para o valproato. As formulações de liberação prolongada visam manter níveis plasmáticos mais uniformes ao longo do dia, sendo geralmente administradas uma ou duas vezes diariamente. As formulações convencionais podem ser administradas duas ou três vezes ao dia. O horário da administração deve ser consistente para otimizar o controle dos sintomas.

Mecanismo de Ação:

O mecanismo de ação exato do valproato não é completamente elucidado, mas acredita-se que envolva múltiplos mecanismos:

- Aumento dos níveis de GABA (ácido gama-aminobutírico): O valproato pode aumentar a concentração de GABA no cérebro, neurotransmissor inibitório que desempenha um papel na supressão da atividade neuronal excessiva. Isso pode ocorrer através da inibição das enzimas que degradam o GABA ou do aumento da sua síntese ou liberação pré-sináptica.
- Modulação dos canais de sódio voltagem-dependentes: Similar a outros anticonvulsivantes, o valproato pode limitar a propagação de descargas neuronais de alta frequência, prolongando o estado inativo dos canais de sódio.
- Modulação dos canais de cálcio: O valproato pode bloquear os canais de cálcio do

tipo T, que estão envolvidos na geração de ritmos cerebrais associados a alguns tipos de crises epiléticas, como as crises de ausência.

- Outros mecanismos: O valproato também pode influenciar vias de sinalização intracelular e ter efeitos diretos na excitabilidade neuronal.

Farmacocinética:

- Absorção: O valproato é rapidamente e quase completamente absorvido após administração oral. As formulações de liberação prolongada apresentam uma absorção mais lenta. A alimentação pode retardar a absorção, mas geralmente não afeta a quantidade total absorvida. O pico de concentração plasmática ocorre geralmente entre 1 a 4 horas para as formulações convencionais e 3 a 8 horas para as de liberação prolongada.

- Distribuição: O valproato possui alta ligação a proteínas plasmáticas (cerca de 80-95%), principalmente à albumina. A fração livre (não ligada) é farmacologicamente ativa. Em situações de hipoalbuminemia, a fração livre pode aumentar, elevando o risco de toxicidade. O valproato atravessa a barreira placentária e está presente no leite materno.

- Metabolismo: O valproato é extensivamente metabolizado no fígado por diversas vias, incluindo glicuronidação, beta-oxidação e oxidação ômega. Vários metabólitos são formados, alguns dos quais podem ter alguma atividade anticonvulsivante. Não é um indutor enzimático significativo, mas pode inibir o metabolismo de algumas outras drogas.

- Eliminação: Os metabólitos do valproato são eliminados principalmente pela urina. Menos de 3% da dose é excretada inalterada. A meia-vida de eliminação varia geralmente entre 9 e 18 horas em adultos, mas pode ser mais curta em crianças e em pacientes que utilizam outras medicações indutoras de enzimas hepáticas.

Farmacodinâmica:

O valproato possui um amplo espectro de atividade terapêutica:

- Anticonvulsivante: Eficaz no tratamento de diversos tipos de crises epiléticas, incluindo crises tônico-clônicas generalizadas, crises de ausência, crises parciais complexas e crises mioclônicas. É considerado um fármaco de primeira linha para muitas síndromes epiléticas.

- Estabilizador de Humor: Utilizado no tratamento da mania aguda e na prevenção de recorrências no transtorno bipolar.

- Profilaxia da Enxaqueca: Em algumas formulações, é utilizado para reduzir a frequência e a intensidade das crises de enxaqueca.

A monitorização dos níveis séricos do valproato pode ser útil para otimizar a dose e evitar toxicidade, especialmente em situações de interações medicamentosas, alterações na função hepática ou renal, ou em populações especiais como crianças e idosos. A faixa terapêutica usual para epilepsia é de 50 a 100 mcg/mL.

27.7 Derivados da Butirofenona

✿ Haloperidol 1mg & 5 mg & 2 mg/mL & 5mg/mL injetável

Interações:

O haloperidol pode interagir com diversos medicamentos, principalmente devido aos seus efeitos farmacológicos e ao seu metabolismo hepático:

- Medicamentos que prolongam o intervalo QT: A coadministração com antiarrítmicos (classe IA e III), certos antidepressivos, antibióticos (macrolídeos, quinolonas), antifúngicos azólicos e outros antipsicóticos pode aumentar o risco de arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes*.

- Depressores do SNC: O uso concomitante com álcool, barbitúricos, benzodiazepínicos, opioides e outros sedativos pode potencializar os efeitos depressores do SNC, como sedação e depressão respiratória.

- Antiparkinsonianos (levodopa, agonistas dopaminérgicos): O haloperidol pode

antagonizar os efeitos antiparkinsonianos desses medicamentos.

- **Anticolinérgicos:** A coadministração pode potencializar os efeitos anticolinérgicos, como boca seca, constipação e retenção urinária.
- **Inibidores do CYP2D6 e CYP3A4:** Medicamentos como fluoxetina, paroxetina, ritonavir, cetoconazol e itraconazol podem aumentar os níveis plasmáticos de haloperidol, elevando o risco de efeitos colaterais.
- **Indutores do CYP2D6 e CYP3A4:** Medicamentos como carbamazepina, rifampicina e fenobarbital podem diminuir os níveis plasmáticos de haloperidol, reduzindo sua eficácia.
- **Lítio:** Em raros casos, a combinação com lítio pode levar a encefalopatia, sintomas extrapiramidais, discinesia tardia e síndrome neuroléptica maligna. Recomenda-se cautela e monitoramento rigoroso.
- **Agentes simpatomiméticos:** O haloperidol pode antagonizar a ação da adrenalina e outros agentes simpatomiméticos.
- **Anticoagulantes:** Há relatos de antagonismo ao efeito anticoagulante da fenindiona.

Cronofarmacologia:

Não há informações clínicas significativas que indiquem a necessidade de ajustes de dose do haloperidol com base na cronofarmacologia. A administração oral geralmente é feita duas ou três vezes ao dia, enquanto a formulação injetável é utilizada conforme a necessidade clínica, especialmente em situações agudas. A formulação de depósito (decanoato de haloperidol) é administrada por via intramuscular a cada 2 a 4 semanas para manutenção. O objetivo é manter níveis plasmáticos terapêuticos estáveis para o controle dos sintomas.

Mecanismo de Ação:

O haloperidol é um antagonista potente dos receptores dopaminérgicos D2 no sistema nervoso central. Acredita-se que o bloqueio desses receptores nas vias mesolímbica e mesocortical seja o principal mecanismo responsável pelos seus efeitos antipsicóticos, aliviando delírios e alucinações.

Além do bloqueio dopaminérgico, o haloperidol possui baixa atividade anticolinérgica e anti-histamínica nas doses terapêuticas recomendadas. No entanto, pode apresentar alguma atividade bloqueadora alfa-1 adrenérgica, contribuindo para efeitos colaterais como hipotensão ortostática.

O bloqueio dos receptores D2 nos gânglios da base está associado aos efeitos extrapiramidais (EPS), como distonia, acatisia, parkinsonismo e discinesia tardia. O haloperidol é considerado um antipsicótico de alta potência devido à sua alta afinidade pelos receptores D2, o que também se correlaciona com uma maior incidência de EPS.

Farmacocinética:

- **Absorção:** Após administração oral, a biodisponibilidade do haloperidol varia de 60% a 70%, com picos plasmáticos ocorrendo entre 2 e 6 horas. A absorção intramuscular é rápida e completa, com picos plasmáticos em 20 a 40 minutos.
- **Distribuição:** O haloperidol liga-se extensamente às proteínas plasmáticas (88% a 92%). Possui um grande volume de distribuição, indicando ampla distribuição tecidual e fácil passagem pela barreira hematoencefálica. Também atravessa a placenta e é excretado no leite materno.
- **Metabolismo:** O haloperidol é metabolizado principalmente no fígado por vias de conjugação glicurônica, redução cetônica e oxidação pelas enzimas do citocromo P450 (CYP2D6 e, em menor grau, CYP3A4). Possui vários metabólitos, mas sua contribuição para a atividade farmacológica não é significativa.
- **Eliminação:** A eliminação do haloperidol ocorre principalmente por via hepática, com os metabólitos sendo excretados na urina (33%) e nas fezes (21%) após administração intravenosa. Menos de 3% da dose é excretada inalterada na urina. A meia-vida de eliminação é variável, geralmente entre 12 e 36 horas, mas pode ser mais longa em alguns indivíduos.

Farmacodinâmica:

O haloperidol é eficaz no tratamento dos sintomas positivos da psicose, como delírios e alucinações, e também possui efeito sedativo em estados de agitação psicomotora.

- Efeitos antipsicóticos: Redução dos sintomas psicóticos devido ao bloqueio dos receptores dopaminérgicos D2.
- Efeitos extrapiramidais: Alta incidência de efeitos colaterais motores, como distonia, acatisia, parkinsonismo e discinesia tardia, devido ao bloqueio dos receptores D2 na via nigroestriatal.
- Efeitos sedativos: Pode causar sedação, embora geralmente menos pronunciada do que com antipsicóticos de baixa potência.
- Efeitos antieméticos: Bloqueia os receptores dopaminérgicos na zona de gatilho quimiorreceptora na medula, podendo ser útil no controle de náuseas e vômitos.
- Efeitos cardiovasculares: Pode causar prolongamento do intervalo QT e, em casos raros, arritmias ventriculares. Hipotensão ortostática e taquicardia também podem ocorrer devido ao bloqueio alfa-1 adrenérgico.
- Efeitos endócrinos: O bloqueio da dopamina na via tuberoinfundibular pode levar ao aumento da prolactina, resultando em ginecomastia, galactorreia e disfunção sexual.

✿ Decanoato de Haloperidol 50 mg/mL

Interações:

As interações do decanoato de haloperidol são as mesmas do haloperidol oral e injetável de ação rápida, pois o princípio ativo é o mesmo. No entanto, devido à sua liberação lenta e prolongada, o início e a duração das interações podem ser mais lentos e mais longos. As interações significativas incluem:

- Medicamentos que prolongam o intervalo QT: A coadministração com antiarrítmicos (classe IA e III), certos antidepressivos, antibióticos (macrolídeos, quinolonas), antifúngicos azólicos e outros antipsicóticos pode aumentar o risco de arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes*.
- Depressores do SNC: O uso concomitante com álcool, barbitúricos, benzodiazepínicos, opioides e outros sedativos pode potencializar os efeitos depressores do SNC, como sedação e depressão respiratória.
- Antiparkinsonianos (levodopa, agonistas dopaminérgicos): O haloperidol pode antagonizar os efeitos antiparkinsonianos desses medicamentos.
- Anticolinérgicos: A coadministração pode potencializar os efeitos anticolinérgicos, como boca seca, constipação e retenção urinária.
- Inibidores do CYP2D6 e CYP3A4: Medicamentos como fluoxetina, paroxetina, ritonavir, cetoconazol e itraconazol podem aumentar os níveis plasmáticos de haloperidol, elevando o risco de efeitos colaterais. A monitorização e ajuste da dose podem ser necessários por um período prolongado devido à natureza de depósito da formulação.
- Indutores do CYP2D6 e CYP3A4: Medicamentos como carbamazepina, rifampicina e fenobarbital podem diminuir os níveis plasmáticos de haloperidol, reduzindo sua eficácia. Pode ser necessário ajustar a dose ou a frequência da administração do decanoato de haloperidol.
- Lítio: Em raros casos, a combinação com lítio pode levar a encefalopatia, sintomas extrapiramidais, discinesia tardia e síndrome neuroléptica maligna. Recomenda-se cautela e monitoramento rigoroso.
- Agentes simpatomiméticos: O haloperidol pode antagonizar a ação da adrenalina e outros agentes simpatomiméticos.
- Anticoagulantes: Há relatos de antagonismo ao efeito anticoagulante da fenindiona.

Cronofarmacologia:

Assim como para as outras formulações de haloperidol, não há informações clínicas significativas que indiquem a necessidade de ajustes de dose do decanoato de haloperidol com base na cronofarmacologia. A administração intramuscular única da

formulação de depósito libera o haloperidol de forma lenta e contínua, mantendo níveis terapêuticos por um período prolongado (geralmente 2 a 4 semanas). O intervalo entre as doses é determinado pela resposta clínica do paciente e pela necessidade de manter níveis estáveis, sem considerar ritmos circadianos.

Mecanismo de Ação:

O mecanismo de ação do decanoato de haloperidol é idêntico ao do haloperidol oral e injetável de ação rápida: é um antagonista potente dos receptores dopaminérgicos D2 no sistema nervoso central. O bloqueio desses receptores nas vias mesolímbica e mesocortical é considerado o principal mecanismo responsável pelos seus efeitos antipsicóticos.

O bloqueio dos receptores D2 nos gânglios da base está associado aos efeitos extrapiramidais (EPS). A alta potência do haloperidol (alta afinidade pelos receptores D2) se correlaciona com uma maior incidência de EPS.

Farmacocinética:

A farmacocinética do decanoato de haloperidol difere das formulações de ação rápida devido à sua natureza de depósito:

- **Absorção:** Após a injeção intramuscular, o decanoato de haloperidol sofre uma hidrólise lenta no tecido muscular, liberando o haloperidol livre na circulação. A absorção é gradual e prolongada, resultando em níveis plasmáticos terapêuticos que são mantidos por várias semanas. Os picos plasmáticos de haloperidol após uma injeção de decanoato são alcançados geralmente entre 3 e 9 dias.
- **Distribuição:** Uma vez liberado na circulação, o haloperidol se distribui amplamente e liga-se extensamente às proteínas plasmáticas (88% a 92%), similarmente à formulação de ação rápida.
- **Metabolismo:** O haloperidol liberado do decanoato é metabolizado no fígado pelas mesmas vias das outras formulações (conjugação glicurônica, redução cetônica e oxidação pelas enzimas CYP2D6 e CYP3A4).
- **Eliminação:** A eliminação do haloperidol liberado do decanoato segue as mesmas vias das outras formulações, com os metabólitos sendo excretados na urina e nas fezes. A meia-vida de eliminação do haloperidol após a administração de decanoato é mais longa do que a da formulação oral ou injetável de ação rápida, variando geralmente de 3 semanas (cerca de 21 dias) devido à liberação lenta do fármaco do depósito intramuscular.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica do decanoato de haloperidol é caracterizada por um início de ação mais lento, mas por uma duração prolongada dos efeitos antipsicóticos e dos efeitos colaterais, incluindo os extrapiramidais.

- **Efeitos antipsicóticos:** Liberação lenta e contínua de haloperidol proporciona um controle prolongado dos sintomas psicóticos, reduzindo a necessidade de administração diária.
- **Efeitos extrapiramidais:** A incidência e a intensidade dos efeitos extrapiramidais podem ser semelhantes às das outras formulações de haloperidol, mas sua duração pode ser mais prolongada devido à liberação lenta do fármaco.
- **Outros efeitos colaterais:** Os outros efeitos colaterais associados ao haloperidol (sedação, efeitos cardiovasculares, efeitos endócrinos) também podem ocorrer com o decanoato, com uma duração prolongada devido à farmacocinética da formulação de depósito.

O decanoato de haloperidol é particularmente útil para pacientes que necessitam de tratamento antipsicótico de manutenção a longo prazo e que podem ter dificuldades em aderir a regimes de administração oral diária. A dose e o intervalo entre as injeções devem ser cuidadosamente ajustados para cada paciente, levando em consideração a resposta clínica e a tolerabilidade.

27.8 Derivados da Fenotiazinas

✿ Cloridrato de Clorpromazina 25mg & 100mg & 25mg/mL

Interações:

A clorpromazina pode interagir com diversos medicamentos, principalmente devido aos seus efeitos farmacológicos e ao seu metabolismo hepático:

- Medicamentos que prolongam o intervalo QT: A coadministração com antiarrítmicos (classe IA e III), certos antidepressivos, antibióticos (macrolídeos, quinolonas), antifúngicos azólicos e outros antipsicóticos pode aumentar o risco de arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes*.
- Depressores do SNC: O uso concomitante com álcool, barbitúricos, benzodiazepínicos, opioides e outros sedativos pode potencializar os efeitos depressores do SNC, como sedação e depressão respiratória.
- Antiparkinsonianos (levodopa, agonistas dopaminérgicos): A clorpromazina pode antagonizar os efeitos antiparkinsonianos desses medicamentos.
- Anticolinérgicos: A coadministração pode potencializar os efeitos anticolinérgicos, como boca seca, visão turva, constipação e retenção urinária.
- Inibidores do CYP2D6: Medicamentos como fluoxetina, paroxetina e quinidina podem aumentar os níveis plasmáticos de clorpromazina, elevando o risco de efeitos colaterais.
- Indutores do CYP2D6: Medicamentos como rifampicina e carbamazepina podem diminuir os níveis plasmáticos de clorpromazina, reduzindo sua eficácia.
- Antiácidos e antidiarreicos: Podem reduzir a absorção da clorpromazina oral. Recomenda-se administrar com algumas horas de intervalo.
- Lítio: A combinação pode aumentar o risco de efeitos colaterais neurológicos e, em raros casos, síndrome neuroléptica maligna. Recomenda-se cautela e monitoramento rigoroso.
- Agentes simpatomiméticos: A clorpromazina pode antagonizar os efeitos pressores de agentes simpatomiméticos diretos (como a adrenalina) e potencializar os efeitos de agentes indiretos (como a efedrina).
- Anticoagulantes orais: As fenotiazinas podem inibir o metabolismo dos anticoagulantes, aumentando seu efeito.
- Antidiabéticos: As fenotiazinas podem elevar os níveis de glicose no sangue, necessitando ajuste da dose dos antidiabéticos.
- Betabloqueadores: Pode ocorrer aumento dos níveis plasmáticos de ambos os fármacos.
- Metoclopramida e domperidona: Pode haver antagonismo dos efeitos gastrocinéticos desses medicamentos.

Cronofarmacologia:

Estudos sugerem que pode haver variações nos níveis plasmáticos e nos efeitos da clorpromazina ao longo do dia. Algumas pesquisas indicam que a sedação pode ser mais pronunciada durante o dia, enquanto os efeitos antipsicóticos podem ser mais consistentes com a administração noturna. No entanto, a prática clínica geralmente se concentra em administrar a clorpromazina em doses divididas ao longo do dia (duas a quatro vezes), com a dose noturna podendo ser maior devido ao efeito sedativo desejado em alguns pacientes. A individualização da dose e do horário é fundamental, baseada na resposta clínica e na tolerabilidade.

Mecanismo de Ação:

A clorpromazina exerce seus efeitos terapêuticos e colaterais através do bloqueio de diversos receptores no sistema nervoso central e periférico:

- Bloqueio dos receptores dopaminérgicos D2: Considerado o principal mecanismo responsável pelos seus efeitos antipsicóticos, aliviando delírios e alucinações nas vias mesolímbica e mesocortical. O bloqueio na via nigroestriatal está associado aos efeitos extrapiramidais (EPS).

- Bloqueio dos receptores alfa-1 adrenérgicos: Causa vasodilatação e pode levar à hipotensão ortostática.
- Bloqueio dos receptores muscarínicos colinérgicos: Responsável pelos efeitos anticolinérgicos, como boca seca, visão turva, constipação e retenção urinária.
- Bloqueio dos receptores histamínicos H1: Contribui para a sedação e ganho de peso.
- Bloqueio dos receptores serotoninérgicos 5-HT2A: Pode contribuir para os efeitos antipsicóticos e influenciar os efeitos extrapiramidais.

A clorpromazina é considerada um antipsicótico de baixa potência, o que significa que é necessária uma dose mais alta para produzir efeitos antipsicóticos em comparação com antipsicóticos de alta potência (como o haloperidol). Sua baixa potência também se correlaciona com uma menor incidência de EPS e maior incidência de efeitos anticolinérgicos, sedativos e cardiovasculares.

Farmacocinética:

Absorção: A absorção da clorpromazina após administração oral é variável e incompleta, com uma biodisponibilidade de aproximadamente 25-30% devido ao metabolismo de primeira passagem no fígado e no intestino. O pico de concentração plasmática ocorre entre 2 e 4 horas. A absorção intramuscular é mais rápida e confiável, com biodisponibilidade mais alta.

- **Distribuição:** A clorpromazina liga-se extensamente às proteínas plasmáticas (90-99%). Possui um grande volume de distribuição, indicando ampla distribuição tecidual e fácil passagem pela barreira hematoencefálica. Também atravessa a placenta e é excretada no leite materno.

- **Metabolismo:** A clorpromazina é extensivamente metabolizada no fígado por vias de oxidação, desmetilação e conjugação com ácido glicurônico, envolvendo várias enzimas do citocromo P450 (incluindo CYP2D6). Possui diversos metabólitos, alguns dos quais podem ter atividade farmacológica.

- **Eliminação:** A eliminação da clorpromazina é lenta, principalmente por via hepática. Os metabólitos são excretados na urina e nas fezes. A meia-vida de eliminação é longa e variável, geralmente entre 15 e 30 horas, mas pode ser mais longa em alguns indivíduos.

Farmacodinâmica:

A clorpromazina é eficaz no tratamento dos sintomas positivos da psicose e também possui efeitos sedativos e antieméticos significativos.

- **Efeitos antipsicóticos:** Redução dos sintomas psicóticos devido ao bloqueio dos receptores dopaminérgicos D2.

- **Efeitos extrapiramidais:** Risco moderado de efeitos colaterais motores, como distonia, acatisia e parkinsonismo, devido ao bloqueio dos receptores D2 na via nigroestriatal. A discinesia tardia é uma preocupação com o uso a longo prazo.

- **Efeitos sedativos:** Pronunciada sedação devido ao bloqueio dos receptores histamínicos H1 e, em menor grau, ao bloqueio dopaminérgico e alfa-adrenérgico.

- **Efeitos anticolinérgicos:** Significativos efeitos colaterais anticolinérgicos devido ao bloqueio dos receptores muscarínicos.

- **Efeitos cardiovasculares:** Pode causar hipotensão ortostática e taquicardia reflexa devido ao bloqueio alfa-1 adrenérgico. Prolongamento do intervalo QT e arritmias ventriculares são um risco, especialmente em doses elevadas ou em combinação com outros medicamentos que prolongam o QT.

- **Efeitos endócrinos:** O bloqueio da dopamina na via tuberoinfundibular pode levar ao aumento da prolactina, resultando em ginecomastia, galactorreia e disfunção sexual.

- **Efeitos antieméticos:** Bloqueia os receptores dopaminérgicos na zona de gatilho quimiorreceptora na medula, sendo útil no controle de náuseas e vômitos.

Devido ao seu perfil de efeitos colaterais abrangente, a clorpromazina é frequentemente reservada para pacientes que não respondem ou não toleram outros antipsicóticos. O monitoramento cuidadoso dos efeitos terapêuticos e colaterais é

essencial durante o tratamento.

27.9 Derivado do Lítio

✿ Carbonato de Lítio 300mg

Interações:

O lítio possui um perfil de interações medicamentosas significativo, principalmente devido à sua eliminação renal e à sua influência nos eletrólitos e sistemas de neurotransmissão:

- **Diuréticos (tiazídicos, de alça, poupadores de potássio):** A maioria dos diuréticos pode aumentar os níveis de lítio ao reduzir sua excreção renal. Os tiazídicos apresentam o maior risco. A coadministração geralmente requer redução da dose de lítio e monitoramento frequente dos níveis séricos.
- **Anti-inflamatórios não esteroidais (AINs), incluindo COX-2 seletivos:** Podem aumentar os níveis de lítio ao reduzir a depuração renal. Recomenda-se monitoramento dos níveis de lítio ao iniciar ou alterar a dose de AINEs.
- **Inibidores da ECA e Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina II (BRA):** Podem aumentar os níveis de lítio, possivelmente devido a alterações no fluxo sanguíneo renal ou na reabsorção de sódio. Recomenda-se monitoramento dos níveis de lítio.
- **Anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína, valproato):** A combinação com carbamazepina pode aumentar o risco de efeitos colaterais neurológicos e, raramente, síndrome neuroléptica maligna. A combinação com fenitoína também pode aumentar o risco de neurotoxicidade. O valproato pode ser usado em combinação, mas requer monitoramento cuidadoso.
- **Antipsicóticos (haloperidol, clozapina):** A coadministração pode aumentar o risco de efeitos colaterais neurológicos, incluindo síndrome neuroléptica maligna e discinesia tardia. A combinação com clozapina tem sido associada a um risco aumentado de convulsões e possível neurotoxicidade.
- **Antidepressivos (ISRSs, tricíclicos):** A combinação pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica (com ISRSs) ou efeitos colaterais anticolinérgicos (com tricíclicos).
- **Bloqueadores neuromusculares (succinilcolina, pancurônio):** O lítio pode prolongar o efeito dos bloqueadores neuromusculares.
- **Metildopa:** Pode aumentar o risco de efeitos colaterais neurológicos.
- **Triptanos (para enxaqueca):** Pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica.
- **Cafeína e teofilina:** Podem aumentar a excreção renal de lítio, potencialmente reduzindo seus níveis séricos.
- **Bicarbonato de sódio e acetazolamida:** Podem aumentar a excreção renal de lítio, diminuindo seus níveis séricos.
- **Manitol e ureia:** Podem aumentar a excreção de lítio.

Cronofarmacologia:

Estudos sugerem que a administração do lítio em dose única noturna pode ser tão eficaz quanto a administração em doses divididas ao longo do dia para a manutenção do transtorno bipolar, com potencial para reduzir alguns efeitos colaterais, como tremor e poliúria. Isso pode estar relacionado aos ritmos circadianos dos sistemas de neurotransmissão e à farmacocinética do lítio. No entanto, a decisão sobre o regime de dose deve ser individualizada, considerando a tolerabilidade do paciente, a resposta clínica e a formulação do lítio (liberação imediata ou prolongada). A monitorização dos níveis séricos é crucial independentemente do horário de administração.

Mecanismo de Ação:

O mecanismo de ação exato do lítio no tratamento do transtorno bipolar não é

completamente compreendido, mas envolve múltiplos efeitos complexos no sistema nervoso central:

- Inibição de enzimas da via do inositol: O lítio inibe enzimas como a inositol monofosfatase e a inositol polifosfatase, que estão envolvidas na reciclagem do inositol, um precursor de segundos mensageiros importantes nas vias de sinalização celular mediadas por neurotransmissores como a noradrenalina e a serotonina. Essa inibição pode levar à depleção de inositol intracelular e à alteração das respostas neuronais a esses neurotransmissores.
- Efeitos nos sistemas de neurotransmissão: O lítio modula a neurotransmissão serotoninérgica, noradrenérgica e dopaminérgica. Pode aumentar a síntese de serotonina e alterar a sensibilidade dos receptores serotoninérgicos. Seus efeitos na noradrenalina são complexos e podem envolver a redução da recaptação e da sensibilidade dos receptores. Na dopamina, o lítio pode atenuar a hiperatividade associada à mania.
- Efeitos na sinalização celular e expressão gênica: O lítio interfere em várias vias de sinalização intracelular, incluindo a via da proteína quinase C (PKC) e a via da glicogênio sintase quinase-3 beta (GSK-3 β). A inibição da GSK-3 β tem sido implicada nos efeitos neuroprotetores e estabilizadores de humor do lítio. Além disso, o lítio pode modular a expressão de genes envolvidos na plasticidade neuronal e na neuroproteção.
- Efeitos nos eletrólitos e transporte iônico: O lítio pode interagir com o transporte de sódio e outros íons através das membranas celulares, o que pode influenciar a excitabilidade neuronal.

Acredita-se que a combinação desses múltiplos efeitos contribua para a capacidade do lítio de estabilizar o humor e prevenir episódios maníacos e depressivos no transtorno bipolar.

Farmacocinética:

O lítio é um íon monovalente com propriedades farmacocinéticas distintas:

- Absorção: O lítio é rapidamente e quase completamente absorvido pelo trato gastrointestinal após a administração oral. O pico de concentração plasmática é geralmente atingido em 1 a 3 horas para formulações de liberação imediata e em 4 a 12 horas para formulações de liberação prolongada. A absorção não é significativamente afetada pela presença de alimentos.
- Distribuição: O lítio se distribui por toda a água corporal total. Não se liga significativamente às proteínas plasmáticas. Atinge o pico de concentração no cérebro mais lentamente do que no plasma. A concentração no líquido cefalorraquidiano é de aproximadamente 40-50% da concentração plasmática.
- Metabolismo: O lítio não é metabolizado pelo fígado. É excretado inalterado pelos rins.
- Eliminação: A eliminação do lítio ocorre quase exclusivamente pelos rins. A depuração renal do lítio é de aproximadamente 20-25% da depuração da creatinina e é influenciada pela reabsorção tubular proximal, que está ligada à reabsorção de sódio. Alterações na ingestão de sódio e no estado de hidratação podem afetar significativamente os níveis de lítio. A meia-vida de eliminação do lítio varia entre 18 e 36 horas em indivíduos com função renal normal, mas pode ser prolongada em idosos e em pacientes com insuficiência renal.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica do lítio está relacionada à manutenção de níveis séricos terapêuticos dentro de uma faixa estreita para alcançar a estabilização do humor e minimizar a toxicidade.

- Efeitos estabilizadores de humor: O lítio é eficaz na redução da intensidade e frequência dos episódios maníacos e depressivos no transtorno bipolar. Também pode ter propriedades antissuicidas.

Início da ação: O efeito terapêutico completo do lítio pode levar várias semanas para ser observado, especialmente na fase aguda da mania.

- Relação dose-resposta: Existe uma relação estreita entre a dose de lítio, os níveis séricos e a resposta clínica, bem como o risco de toxicidade. A faixa terapêutica usual

para a manutenção do transtorno bipolar é de 0,6 a 1,2 mEq/L, embora possa variar dependendo da fase do tratamento e das características do paciente. Níveis acima de 1,5 mEq/L aumentam significativamente o risco de toxicidade.

- Efeitos colaterais: O lítio pode causar uma variedade de efeitos colaterais, incluindo tremor, poliúria, polidipsia, náuseas, diarreia, ganho de peso, hipotireoidismo e alterações cognitivas. A monitorização regular dos níveis séricos e da função tireoidiana e renal é essencial durante o tratamento com lítio.

27.10 Inibidores Não Seletivos da Recaptação de Monoaminas

✿ Cloridrato de Clomipramina 25mg

Interações:

A clomipramina possui um perfil de interações medicamentosas significativo, principalmente devido ao seu metabolismo hepático e seus efeitos farmacológicos:

- Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs): A coadministração é contraindicada devido ao risco de síndrome serotoninérgica, hipertensão grave, hiperpirexia e convulsões. Deve-se aguardar um período de pelo menos duas semanas após a interrupção de um IMAO antes de iniciar a clomipramina, e vice-versa.
- Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs): A combinação pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica devido ao aumento da serotonina sináptica. Pode ser necessário ajuste de dose e monitoramento cuidadoso.
- Outros antidepressivos (outros ADTs, inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina - IRSNs): A coadministração pode aumentar o risco de efeitos colaterais serotoninérgicos e noradrenérgicos, bem como cardiovasculares.
- Simpatomiméticos (epinefrina, norepinefrina, fenilefrina): A clomipramina pode potencializar os efeitos cardiovasculares desses medicamentos, levando a hipertensão e arritmias.
- Anticolinérgicos: A clomipramina possui propriedades anticolinérgicas significativas, e o uso concomitante com outros anticolinérgicos (como atropina, escopolamina, alguns anti-histamínicos, neurolépticos) pode aumentar o risco de efeitos colaterais como boca seca, visão turva, constipação e retenção urinária.
- Depressores do SNC (álcool, benzodiazepínicos, barbitúricos, opioides): A clomipramina pode potencializar os efeitos depressores do SNC, levando a sedação excessiva e comprometimento cognitivo e motor.
- Anticoagulantes orais (varfarina): Os ADTs podem aumentar o efeito anticoagulante da varfarina. Recomenda-se monitoramento do INR.
- Anti-hipertensivos (clonidina, guanetidina): A clomipramina pode antagonizar os efeitos anti-hipertensivos desses medicamentos.
- Inibidores do CYP2D6 (fluoxetina, paroxetina, quinidina): Podem inibir o metabolismo da clomipramina, levando a um aumento dos seus níveis plasmáticos e do risco de efeitos colaterais.
- Indutores do CYP2D6 (rifampicina, carbamazepina, fenitoína): Podem aumentar o metabolismo da clomipramina, reduzindo seus níveis plasmáticos e sua eficácia.
- Cimetidina: Pode inibir o metabolismo da clomipramina, aumentando seus níveis plasmáticos.

Cronofarmacologia:

Estudos sugerem que a administração da clomipramina pode ter diferentes efeitos dependendo do horário do dia. Por exemplo, a sedação pode ser mais pronunciada com a administração noturna, o que pode ser benéfico para alguns pacientes. No entanto, as recomendações de dosagem geralmente se baseiam na resposta clínica e na tolerabilidade, com a dose total diária podendo ser administrada em dose única à noite ou dividida ao longo do dia para minimizar os efeitos colaterais, como a sedação diurna. A individualização do regime de dose é fundamental.

Mecanismo de Ação:

A clomipramina é um antidepressivo tricíclico que inibe a recaptação tanto da serotonina quanto da noradrenalina nas sinapses neuronais. No entanto, ela se diferencia de outros ADTs por ter uma seletividade relativamente maior para a recaptação de serotonina. Seu principal metabólito ativo, a desmetilclomipramina, é um inibidor mais potente da recaptação de noradrenalina.

O mecanismo de ação no tratamento do TOC é particularmente ligado à sua potente inibição da recaptação de serotonina, aumentando a disponibilidade desse neurotransmissor nas sinapses cerebrais envolvidas na regulação do humor, ansiedade e comportamentos repetitivos.

Além da inibição da recaptação de monoaminas, a clomipramina também possui atividade em outros receptores, o que contribui para seus efeitos colaterais:

- Antagonismo dos receptores muscarínicos colinérgicos: Causa efeitos anticolinérgicos.
- Antagonismo dos receptores histamínicos H1: Causa sedação e ganho de peso.
- Antagonismo dos receptores alfa-1 adrenérgicos: Causa hipotensão ortostática.

Farmacocinética:

- Absorção: A clomipramina é rapidamente e bem absorvida após administração oral.

No entanto, sofre um significativo metabolismo de primeira passagem no fígado, resultando em uma biodisponibilidade sistêmica de cerca de 50%. O pico de concentração plasmática é geralmente atingido em 2 a 6 horas.

- Distribuição: A clomipramina é amplamente distribuída nos tecidos e possui alta ligação a proteínas plasmáticas (cerca de 97%). Atravessa a barreira hematoencefálica e a placenta, sendo também excretada no leite materno.

- Metabolismo: A clomipramina é extensivamente metabolizada no fígado por enzimas do sistema citocromo P450, principalmente CYP2D6 e CYP3A4. A desmetilação resulta na formação do metabólito ativo desmetilclomipramina (norclomipramina), que também possui atividade antidepressiva e inibe principalmente a recaptação de noradrenalina. A clomipramina e seu metabólito são posteriormente conjugados com ácido glicurônico.

- Eliminação: A eliminação da clomipramina é lenta, com uma meia-vida de eliminação que varia amplamente entre indivíduos, geralmente entre 20 e 70 horas. Os metabólitos são excretados principalmente na urina.

Farmacodinâmica:

A clomipramina exerce seus efeitos terapêuticos através do aumento da disponibilidade de serotonina e, em menor grau, noradrenalina no sistema nervoso central.

- Efeitos antidepressivos: Melhora o humor e reduz os sintomas de depressão, embora seu perfil de efeitos colaterais possa limitar seu uso como antidepressivo de primeira linha em comparação com os ISRSs.

- Efeitos no TOC: Reduz a frequência e a gravidade das obsessões e compulsões, sendo considerada um dos antidepressivos mais eficazes para o tratamento do TOC.

- Efeitos ansiolíticos: Pode reduzir a ansiedade, especialmente em transtornos relacionados à serotonina.

- Efeitos analgésicos: Pode ser útil no tratamento de certos tipos de dor crônica.

Os efeitos colaterais da clomipramina são comuns e estão relacionados à sua atividade anticolinérgica, anti-histamínica e alfa-adrenérgica, incluindo boca seca, constipação, visão turva, sedação, tontura, hipotensão ortostática e ganho de peso. Devido ao seu perfil de efeitos colaterais, a clomipramina geralmente é iniciada em doses baixas, com aumentos graduais para alcançar a dose terapêutica eficaz.

✿ Cloridrato de Amitriptilina 25 mg**Interações**

A amitriptilina possui um perfil de interações medicamentosas significativo, principalmente devido ao seu metabolismo hepático e seus efeitos farmacológicos:

- Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs): A coadministração é contraindicada devido ao risco de síndrome serotoninérgica, hipertensão grave, hiperpirexia e convulsões. Deve-se aguardar um período de pelo menos duas semanas após a interrupção de um IMAO antes de iniciar a amitriptilina, e vice-versa.
- Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs): A combinação pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica devido ao aumento da serotonina sináptica. Pode ser necessário ajuste de dose e monitoramento cuidadoso.
- Outros antidepressivos (outros ADTs, inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina - IRSNs): A coadministração pode aumentar o risco de efeitos colaterais serotoninérgicos e noradrenérgicos, bem como cardiovasculares.
- Simpatomiméticos (epinefrina, norepinefrina, fenilefrina): A amitriptilina pode potencializar os efeitos cardiovasculares desses medicamentos, levando a hipertensão e arritmias.
- Anticolinérgicos: A amitriptilina possui propriedades anticolinérgicas significativas, e o uso concomitante com outros anticolinérgicos (como atropina, escopolamina, alguns anti-histamínicos, neurolépticos) pode aumentar o risco de efeitos colaterais como boca seca, visão turva, constipação e retenção urinária.
- Depressores do SNC (álcool, benzodiazepínicos, barbitúricos, opioides): A amitriptilina pode potencializar os efeitos depressores do SNC, levando a sedação excessiva e comprometimento cognitivo e motor.
- Anticoagulantes orais (varfarina): Os ADTs podem aumentar o efeito anticoagulante da varfarina. Recomenda-se monitoramento do INR.
- Anti-hipertensivos (clonidina, guanetidina): A amitriptilina pode antagonizar os efeitos anti-hipertensivos desses medicamentos.
- Inibidores do CYP2D6 e CYP3A4 (fluoxetina, paroxetina, quinidina, cetoconazol, ritonavir): Podem inibir o metabolismo da amitriptilina, levando a um aumento dos seus níveis plasmáticos e do risco de efeitos colaterais (incluindo cardiotoxicidade).
- Indutores do CYP2D6 e CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina, fenitoína, barbitúricos): Podem aumentar o metabolismo da amitriptilina, reduzindo seus níveis plasmáticos e sua eficácia.
- Cimetidina: Pode inibir o metabolismo da amitriptilina, aumentando seus níveis plasmáticos.

Cronofarmacologia

Estudos sugerem que a administração da amitriptilina à noite pode ser preferível devido ao seu efeito sedativo, o que pode melhorar o sono em pacientes deprimidos e reduzir a sonolência diurna. Além disso, alguns estudos indicam que a eficácia antidepressiva pode ser semelhante com a administração em dose única noturna em comparação com doses divididas. A dose para profilaxia da enxaqueca e dor neuropática também costuma ser administrada à noite para aproveitar o efeito sedativo. A individualização do regime de dose é fundamental, considerando a resposta clínica e a tolerabilidade.

Mecanismo de Ação

A amitriptilina é um antidepressivo tricíclico que inibe a recaptação tanto da serotonina quanto da noradrenalina nas sinapses neuronais. No entanto, ela tende a ter uma afinidade maior pela inibição da recaptação de serotonina em comparação com a noradrenalina. O aumento da concentração desses neurotransmissores nas fendas sinápticas potencializa a neurotransmissão e contribui para seus efeitos terapêuticos.

Além da inibição da recaptação de monoaminas, a amitriptilina possui atividade significativa em outros receptores, o que contribui para seus efeitos colaterais:

- Antagonismo dos receptores muscarínicos colinérgicos: Causa efeitos anticolinérgicos proeminentes.
- Antagonismo dos receptores histamínicos H1: Causa sedação e ganho de peso.
- Antagonismo dos receptores alfa-1 adrenérgicos: Causa hipotensão ortostática.
- A atividade nesses outros receptores é mais pronunciada com a amitriptilina em comparação com alguns ADTs mais seletivos.

Farmacocinética

- Absorção: A amitriptilina é rapidamente e bem absorvida após administração oral. No

entanto, sofre um significativo metabolismo de primeira passagem no fígado, resultando em uma biodisponibilidade sistêmica de cerca de 30-60%. O pico de concentração plasmática é geralmente atingido em 2 a 12 horas.

- **Distribuição:** A amitriptilina é amplamente distribuída nos tecidos e possui alta ligação a proteínas plasmáticas (cerca de 95%). Atravessa a barreira hematoencefálica e a placenta, sendo também excretada no leite materno.
- **Metabolismo:** A amitriptilina é extensivamente metabolizada no fígado por enzimas do sistema citocromo P450, principalmente CYP2C19 e CYP2D6. A desmetilação resulta na formação do metabólito ativo nortriptilina, que também possui atividade antidepressiva (principalmente inibindo a recaptação de noradrenalina). A amitriptilina e a nortriptilina são posteriormente conjugadas com ácido glicurônico.
- **Eliminação:** A eliminação da amitriptilina é lenta, com uma meia-vida de eliminação que varia amplamente entre indivíduos, geralmente entre 10 e 50 horas (e a nortriptilina tem uma meia-vida semelhante ou ligeiramente mais longa). Os metabólitos são excretados principalmente na urina.

Farmacodinâmica:

A amitriptilina exerce seus efeitos terapêuticos através do aumento da disponibilidade de serotonina e noradrenalina no sistema nervoso central.

- **Efeitos antidepressivos:** Melhora o humor e reduz os sintomas de depressão.
- **Efeitos analgésicos:** É eficaz no tratamento da dor neuropática crônica, independentemente da presença de depressão, possivelmente devido à modulação das vias da dor.
- **Profilaxia da enxaqueca:** Pode reduzir a frequência e a intensidade das crises de enxaqueca.
- **Tratamento da enurese noturna:** Em doses baixas, pode reduzir os episódios de enurese em crianças, possivelmente devido a efeitos anticolinérgicos e na neurotransmissão de monoaminas.

Os efeitos colaterais da amitriptilina são comuns e estão relacionados à sua atividade anticolinérgica, anti-histamínica e alfa-adrenérgica, incluindo boca seca, constipação, visão turva, sedação, tontura, hipotensão ortostática, ganho de peso e arritmias cardíacas (em doses elevadas ou em pacientes predispostos). Devido ao seu perfil de efeitos colaterais, a amitriptilina geralmente é iniciada em doses baixas, com aumentos graduais para alcançar a dose terapêutica eficaz. A monitorização cardiovascular pode ser recomendada em alguns pacientes, especialmente idosos ou com histórico de doença cardíaca.

✿ Cloridrato de Nortriptilina 25mg & 75mg

Interações:

A nortriptilina possui um perfil de interações medicamentosas semelhante ao da amitriptilina, embora possa haver algumas diferenças na intensidade devido ao seu perfil farmacológico ligeiramente distinto:

- **Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs):** A coadministração é contraindicada devido ao risco de síndrome serotoninérgica, hipertensão grave, hiperpirexia e convulsões. Deve-se aguardar um período de pelo menos duas semanas após a interrupção de um IMAO antes de iniciar a nortriptilina, e vice-versa.
- **Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs):** A combinação pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica devido ao aumento da serotonina

sináptica. Pode ser necessário ajuste de dose e monitoramento cuidadoso.

- Outros antidepressivos (outros ADTs, inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina - IRSNs): A coadministração pode aumentar o risco de efeitos colaterais serotoninérgicos e noradrenérgicos, bem como cardiovasculares.
 - Simpatomiméticos (epinefrina, norepinefrina, fenilefrina): A nortriptilina pode potencializar os efeitos cardiovasculares desses medicamentos, levando a hipertensão e arritmias.
 - Anticolinérgicos: A nortriptilina possui propriedades anticolinérgicas, e o uso concomitante com outros anticolinérgicos (como atropina, escopolamina, alguns anti-histamínicos, neurolépticos) pode aumentar o risco de efeitos colaterais como boca seca, visão turva, constipação e retenção urinária.
 - Depressores do SNC (álcool, benzodiazepínicos, barbitúricos, opioides): A nortriptilina pode potencializar os efeitos depressores do SNC, levando a sedação excessiva e comprometimento cognitivo e motor.
 - Anticoagulantes orais (varfarina): Os ADTs podem aumentar o efeito anticoagulante da varfarina. Recomenda-se monitoramento do INR.
 - Anti-hipertensivos (clonidina, guanetidina): A nortriptilina pode antagonizar os efeitos anti-hipertensivos desses medicamentos.
 - Inibidores do CYP2D6 (fluoxetina, paroxetina, quinidina): Podem inibir o metabolismo da nortriptilina, levando a um aumento dos seus níveis plasmáticos e do risco de efeitos colaterais (incluindo cardiotoxicidade).
- Indutores do CYP2D6 (rifampicina, carbamazepina, fenitoína, barbitúricos): Podem aumentar o metabolismo da nortriptilina, reduzindo seus níveis plasmáticos e sua eficácia.
- Cimetidina: Pode inibir o metabolismo da nortriptilina, aumentando seus níveis plasmáticos.

Cronofarmacologia:

Assim como outros ADTs, a administração da nortriptilina geralmente é feita em dose única à noite ou em doses divididas ao longo do dia. A administração noturna pode ser preferível devido ao potencial de sedação, embora a nortriptilina seja geralmente considerada menos sedativa que a amitriptilina. A decisão sobre o regime de dose deve ser individualizada, considerando a resposta clínica e a tolerabilidade. A consistência no horário da administração é importante para manter níveis terapêuticos estáveis.

Mecanismo de Ação:

A nortriptilina é um antidepressivo tricíclico que inibe a recaptação tanto da serotonina quanto da noradrenalina nas sinapses neuronais. No entanto, em comparação com a amitriptilina, a nortriptilina tende a ter uma afinidade relativamente maior pela inibição da recaptação de noradrenalina do que pela serotonina. O aumento da concentração desses neurotransmissores nas fendas sinápticas potencializa a neurotransmissão e contribui para seus efeitos terapêuticos.

Assim como outros ADTs, a nortriptilina também interage com outros receptores, contribuindo para seus efeitos colaterais, embora geralmente em menor grau que a amitriptilina:

- Antagonismo dos receptores muscarínicos colinérgicos: Causa efeitos anticolinérgicos (geralmente menos pronunciados que com a amitriptilina).
- Antagonismo dos receptores histamínicos H1: Causa sedação e ganho de peso (geralmente menos pronunciados que com a amitriptilina).
- Antagonismo dos receptores alfa-1 adrenérgicos: Causa hipotensão ortostática (geralmente menos pronunciada que com a amitriptilina).

Farmacocinética:

- Absorção: A nortriptilina é rapidamente e bem absorvida após administração oral. Sofre metabolismo de primeira passagem no fígado, mas sua biodisponibilidade é geralmente maior que a da amitriptilina (cerca de 46-70%). O pico de concentração plasmática é geralmente atingido em 2 a 13 horas.
- Distribuição: A nortriptilina é amplamente distribuída nos tecidos e possui alta ligação a

proteínas plasmáticas (cerca de 93-95%). Atravessa a barreira hematoencefálica e a placenta, sendo também excretada no leite materno.

- **Metabolismo:** A nortriptilina é metabolizada principalmente no fígado por enzimas do sistema citocromo P450, principalmente CYP2D6. É hidroxilada e desmetilada a metabólitos inativos, que são posteriormente conjugados com ácido glicurônico. A nortriptilina é um metabólito ativo da amitriptilina.

- **Eliminação:** A eliminação da nortriptilina é lenta, com uma meia-vida de eliminação que varia amplamente entre indivíduos, geralmente entre 16 e 88 horas. Os metabólitos são excretados principalmente na urina.

Farmacodinâmica:

A nortriptilina exerce seus efeitos terapêuticos através do aumento da disponibilidade de noradrenalina e, em menor grau, serotonina no sistema nervoso central.

- **Efeitos antidepressivos:** Melhora o humor e reduz os sintomas de depressão. Alguns estudos sugerem que pode ser particularmente eficaz em pacientes com sintomas de retardo psicomotor e fadiga.

- **Efeitos analgésicos:** É eficaz no tratamento da dor neuropática crônica.

- **Profilaxia da enxaqueca:** Pode reduzir a frequência e a intensidade das crises de enxaqueca.

- **Tratamento da enurese noturna:** Em doses baixas, pode reduzir os episódios de enurese em crianças.

Em comparação com a amitriptilina, a nortriptilina geralmente apresenta menos efeitos colaterais anticolinérgicos e sedativos, o que pode torná-la mais tolerável para alguns pacientes. No entanto, ainda possui potencial para causar esses efeitos, bem como efeitos cardiovasculares. A dose deve ser ajustada individualmente com base na resposta clínica e na tolerabilidade, e o monitoramento dos níveis plasmáticos pode ser útil em alguns casos, especialmente para otimizar a resposta e minimizar a toxicidade.

27.11 Inibidores Seletivos da Receptação de Serotonina

✿ Cloridrato de Fluoxetina 20mg

Interações

A fluoxetina possui um perfil de interações medicamentosas significativo, principalmente devido à sua inibição de enzimas do sistema citocromo P450 (CYP), especialmente CYP2D6 e CYP3A4:

- **Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs):** A coadministração é contraindicada devido ao risco de síndrome serotoninérgica grave, que pode ser fatal. Deve-se aguardar um período de pelo menos cinco semanas após a interrupção da fluoxetina antes de iniciar um IMAO, devido à longa meia-vida da fluoxetina e de seu metabólito ativo. Da mesma forma, deve-se aguardar pelo menos duas semanas após a interrupção de um IMAO antes de iniciar a fluoxetina.

- **Outros antidepressivos serotoninérgicos (outros ISRSs, IRSNs, tricíclicos):** A combinação pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica, com sintomas como

agitação, confusão, taquicardia, hipertensão, tremores, rigidez muscular e hipertermia. Recomenda-se cautela e monitoramento.

- **Antipsicóticos:** A fluoxetina pode aumentar os níveis plasmáticos de alguns antipsicóticos (por exemplo, tioridazina, pimozida), elevando o risco de prolongamento do intervalo QT e arritmias cardíacas. A combinação com tioridazina e pimozida é geralmente contraindicada.
- **Benzodiazepínicos:** A fluoxetina pode inibir o metabolismo de alguns benzodiazepínicos (por exemplo, diazepam), aumentando seus níveis e efeitos sedativos.
- **Anticoagulantes orais (varfarina):** A fluoxetina pode aumentar o efeito anticoagulante, elevando o risco de sangramento. Recomenda-se monitoramento do INR.
- **Lítio:** A combinação pode aumentar os níveis de lítio e o risco de neurotoxicidade. Recomenda-se monitoramento dos níveis de lítio.
- **Carbamazepina:** A fluoxetina pode aumentar os níveis de carbamazepina, elevando o risco de toxicidade neurológica.
- **Fenitoína:** A fluoxetina pode aumentar os níveis de fenitoína.
- **Triptanos (para enxaqueca):** A combinação pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica. Recomenda-se cautela e monitoramento.
- **Tramadol:** A combinação pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica e convulsões.
- **Erva de São João (Hypericum perforatum):** A combinação pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica. O uso concomitante geralmente não é recomendado.
- **Medicamentos metabolizados pelo CYP2D6 e CYP3A4:** A fluoxetina pode inibir o metabolismo de vários outros medicamentos metabolizados por essas enzimas, levando a um aumento de seus níveis plasmáticos e potencial para efeitos colaterais.

Cronofarmacologia:

Estudos sugerem que a administração da fluoxetina pela **manhã** pode ser preferível para alguns pacientes, devido ao seu potencial efeito ativador e à possibilidade de causar insônia se tomada à noite. No entanto, a tolerabilidade individual varia, e alguns pacientes podem se beneficiar da administração em outros horários. A consistência no horário da administração é geralmente mais importante do que ajustes baseados em ritmos circadianos.

Mecanismo de Ação:

A fluoxetina é um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS). Seu principal mecanismo de ação envolve o bloqueio da bomba de recaptação de serotonina (SERT) nos neurônios pré-sinápticos. Isso leva a um aumento da concentração de serotonina na fenda sináptica, potencializando a neurotransmissão serotoninérgica. A seletividade da fluoxetina para a serotonina é significativamente maior em comparação com sua afinidade pelos receptores de noradrenalina e dopamina, o que contribui para um perfil de efeitos colaterais geralmente mais favorável em comparação com os antidepressivos tricíclicos (ADTs) e inibidores da monoaminoxidase (IMAOs).

A fluoxetina também possui um metabólito ativo, a norfluoxetina, que também é um ISRS e possui uma meia-vida ainda mais longa, contribuindo para o efeito terapêutico prolongado do medicamento.

Farmacocinética:

- **Absorção:** A fluoxetina é bem absorvida após administração oral. A absorção não é significativamente afetada pela alimentação. O pico de concentração plasmática é geralmente atingido em 4 a 8 horas.
- **Distribuição:** A fluoxetina possui alta ligação a proteínas plasmáticas (cerca de 95%), principalmente à albumina. É amplamente distribuída pelo corpo e atravessa a barreira hematoencefálica.
- **Metabolismo:** A fluoxetina é extensivamente metabolizada no fígado por enzimas do sistema citocromo P450, principalmente CYP2D6 e CYP3A4. É convertida ao seu metabólito ativo, a norfluoxetina, pela desmetilação.

- **Eliminação:** A eliminação da fluoxetina é lenta, com uma meia-vida de eliminação que varia amplamente entre indivíduos, geralmente de 4 a 6 dias para a fluoxetina e de 4 a 16 dias para a norfluoxetina. Essa longa meia-vida deve ser considerada ao iniciar ou interromper o tratamento e ao trocar para outros medicamentos. A excreção ocorre principalmente pela urina.

Farmacodinâmica:

A fluoxetina exerce seus efeitos terapêuticos através do aumento da neurotransmissão serotoninérgica no sistema nervoso central.

- **Efeitos antidepressivos:** Melhora o humor e reduz os sintomas de depressão. O efeito antidepressivo geralmente leva algumas semanas para se manifestar completamente.
- **Efeitos no TOC:** Reduz a frequência e a gravidade das obsessões e compulsões. Doses mais altas podem ser necessárias para o tratamento do TOC em comparação com a depressão.
- **Efeitos no transtorno do pânico:** Reduz a frequência e a intensidade dos ataques de pânico.
- **Efeitos na bulimia nervosa:** Reduz a frequência dos episódios de compulsão alimentar e purgação.
- **Efeitos no TDPM:** Alivia os sintomas de humor, ansiedade e irritabilidade associados à fase pré-menstrual.

Os efeitos colaterais da fluoxetina são geralmente mais leves e melhor tolerados em comparação com os ADTs e IMAOs, mas podem incluir náuseas, cefaleia, insônia, sonolência, disfunção sexual, ansiedade e agitação. A síndrome de descontinuação pode ocorrer com a interrupção abrupta do tratamento devido à sua longa meia-vida, embora geralmente seja menos intensa do que com ISRSs de meia-vida mais curta.

28. VITAMINAS

28.1 Vitaminas da Família C

✿ Ácido Ascórbico (Vitamina C) 100 mg/mL

Interações:

Embora a vitamina C seja considerada relativamente segura, algumas interações medicamentosas podem ocorrer:

- **Anticoagulantes (varfarina):** Doses elevadas de vitamina C podem interferir na eficácia da varfarina, diminuindo seu efeito anticoagulante. Recomenda-se monitoramento do INR (Índice Internacional Normalizado) em pacientes que utilizam varfarina e iniciam ou alteram a dose de vitamina C.
- **Quimioterápicos:** Em altas doses, a vitamina C pode teoricamente proteger as células cancerosas contra alguns efeitos de certos medicamentos quimioterápicos. No entanto, essa interação ainda é objeto de pesquisa e não há consenso clínico. Pacientes em quimioterapia devem consultar seu médico antes de utilizar altas doses de vitamina C.
- **Estatinas e Niacina:** Alguns estudos sugerem que altas doses de antioxidantes, incluindo vitamina C, podem atenuar os efeitos benéficos das estatinas e da niacina nos níveis de lipídios. No entanto, essa interação não é totalmente estabelecida.

- **Ferro:** A vitamina C aumenta a absorção de ferro não heme (ferro de origem vegetal). Isso pode ser benéfico em casos de deficiência de ferro, mas pode ser problemático em pacientes com hemocromatose (sobrecarga de ferro).
- **Alumínio:** A vitamina C pode aumentar a absorção de alumínio de antiácidos que contêm alumínio, o que pode ser prejudicial em pacientes com insuficiência renal.
- **Tetraciclinas:** Algumas evidências sugerem que a vitamina C pode diminuir a eficácia das tetraciclinas. Recomenda-se administrar os medicamentos com algumas horas de intervalo.
- **Contraceptivos orais e terapia de reposição hormonal:** Podem aumentar os níveis plasmáticos de vitamina C. A significância clínica dessa interação não é totalmente clara.
- **Salicilatos:** Doses elevadas de salicilatos podem aumentar a excreção de vitamina C pela urina.

Cronofarmacologia:

Não há estudos significativos que demonstrem uma cronofarmacologia clinicamente relevante para a vitamina C em termos de horário ideal de administração para maximizar seus benefícios. A vitamina C é essencial para diversas funções ao longo do dia. A administração de suplementos de vitamina C pode ser feita em qualquer horário, geralmente com as refeições para minimizar um possível desconforto gastrointestinal em algumas pessoas.

Mecanismo de Ação:

A vitamina C desempenha diversos papéis essenciais no organismo:

- **Cofator enzimático:** Atua como cofator para várias enzimas importantes envolvidas na síntese de colágeno (essencial para a pele, vasos sanguíneos, ossos e cartilagem), síntese de neurotransmissores (como norepinefrina), síntese de carnitina (importante para o metabolismo de gorduras) e metabolismo de hormônios.
- **Antioxidante:** É um potente antioxidante hidrossolúvel, protegendo as células contra danos causados por radicais livres, que são moléculas instáveis produzidas durante o metabolismo normal e pela exposição a toxinas ambientais. A vitamina C doa elétrons para neutralizar esses radicais livres, prevenindo danos ao DNA, proteínas e lipídios.
- **Função imunológica:** Desempenha um papel importante no sistema imunológico, auxiliando na função dos leucócitos (glóbulos brancos), na produção de anticorpos e na integridade das barreiras epiteliais.
- **Absorção de ferro:** A vitamina C aumenta a absorção de ferro não heme no intestino, convertendo-o a uma forma mais solúvel e biodisponível.
- **Metabolismo de outras vitaminas:** Participa do metabolismo de outras vitaminas, como o ácido fólico.

Farmacocinética:

- **Absorção:** A vitamina C é absorvida no intestino delgado por um mecanismo de transporte ativo dependente de sódio e por difusão passiva. A absorção diminui com doses mais elevadas. A biodisponibilidade varia dependendo da dose ingerida.
- **Distribuição:** A vitamina C é distribuída por todos os fluidos corporais, com concentrações mais elevadas em tecidos glandulares (como adrenais e pituitária) e nos leucócitos. A ligação a proteínas plasmáticas é baixa (cerca de 25%).
- **Metabolismo:** A vitamina C é metabolizada principalmente no fígado, sendo convertida em ácido deidroascórbico (que também possui alguma atividade biológica) e outros metabólitos, como o ácido oxálico.
- **Eliminação:** A vitamina C e seus metabólitos são eliminados principalmente pela urina. A excreção renal aumenta com doses mais elevadas. Pequenas quantidades podem ser eliminadas nas fezes e pelo suor. A meia-vida da vitamina C varia dependendo da dose e do estado de saturação do organismo, geralmente entre 30 minutos e 2 horas.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica da vitamina C está relacionada aos seus diversos papéis

bioquímicos e fisiológicos no organismo. Seus efeitos dependem da manutenção de níveis adequados para suportar as funções metabólicas, a proteção antioxidante e a função imunológica. A suplementação visa restaurar ou manter esses níveis, especialmente em situações de ingestão inadequada, aumento da demanda (como em doenças ou estresse) ou deficiência clínica (escorbuto).

Doses elevadas de vitamina C têm sido investigadas para diversos fins, como no tratamento de resfriados (com evidências limitadas de benefício significativo na duração ou gravidade), como antioxidante em certas condições e como terapia adjuvante em algumas doenças. No entanto, a eficácia e a segurança de altas doses ainda estão sendo estudadas. É importante respeitar as doses recomendadas e consultar um profissional de saúde para orientações específicas.

28.2 Coenzima

✿ Tiamina (Vitamina B1) 300mg

Interações:

Embora a tiamina seja considerada relativamente segura, algumas interações podem ocorrer:

- **Diuréticos de alça (furosemida):** O uso crônico de diuréticos de alça pode aumentar a excreção urinária de tiamina, potencialmente levando à deficiência em pacientes com ingestão marginal. Pode ser necessário monitorar os níveis de tiamina em pacientes de alto risco.
- **5-Fluorouracil:** Este quimioterápico pode inibir a fosforilação da tiamina à sua forma ativa, a pirofosfato de tiamina. A relevância clínica dessa interação em doses habituais de tiamina é incerta, mas a suplementação pode ser considerada em pacientes recebendo 5-fluorouracil a longo prazo.
- **Fenitoína:** Alguns estudos sugerem que a fenitoína pode reduzir os níveis séricos de tiamina, possivelmente interferindo na sua absorção ou metabolismo. A significância clínica dessa interação não está totalmente estabelecida, mas a suplementação de tiamina pode ser considerada em pacientes com deficiência ou sintomas neurológicos inexplicáveis.
- **Álcool:** O consumo crônico e excessivo de álcool interfere na absorção, utilização e armazenamento da tiamina, sendo uma causa comum de deficiência de tiamina e suas complicações neurológicas (como a encefalopatia de Wernicke e a síndrome de Korsakoff). A suplementação de tiamina é crucial no tratamento e prevenção dessas condições em alcoólatras.

Cronofarmacologia:

Não há estudos significativos que demonstrem uma cronofarmacologia clinicamente relevante para a tiamina em termos de horário ideal de administração para maximizar seus benefícios. A tiamina é essencial para processos metabólicos contínuos ao longo do dia. A administração de suplementos de tiamina pode ser feita em qualquer horário, geralmente com as refeições para auxiliar na absorção, mas a consistência da administração é mais importante do que o horário específico.

Mecanismo de Ação:

A tiamina, na sua forma ativa de pirofosfato de tiamina (TPP), atua como um cofator essencial para várias enzimas chave no metabolismo energético:

Descarboxilação de alfa-cetoácidos: O TPP é um cofator para a piruvato desidrogenase (complexo enzimático que conecta a glicólise ao ciclo de Krebs) e para a alfa-cetoglutarato desidrogenase (uma enzima do ciclo de Krebs). Essas enzimas são cruciais para a produção de ATP (adenosina trifosfato), a principal fonte de energia celular. A deficiência de tiamina prejudica essas vias metabólicas, levando a um acúmulo de piruvato e lactato.

- **Via das pentoses fosfato:** O TPP é também um cofator para a transcetolase, uma enzima importante na via das pentoses fosfato, que produz NADPH (essencial para reações de redução e síntese de ácidos graxos e esteroides) e precursores para a síntese de nucleotídeos. A deficiência de tiamina afeta essa via, comprometendo a

produção de NADPH e de ribose-5-fosfato.

- **Função nervosa:** A tiamina também desempenha um papel na função nervosa, embora os mecanismos exatos não sejam totalmente compreendidos. Acredita-se que esteja envolvida na síntese de neurotransmissores (como a acetilcolina) e na manutenção da integridade das membranas neuronais.

Farmacocinética:

- **Absorção:** A tiamina é absorvida no intestino delgado por um mecanismo de transporte ativo dependente de sódio em baixas concentrações e por difusão passiva em concentrações mais elevadas. A absorção pode ser limitada e é influenciada por fatores como a presença de álcool e certas condições intestinais.

- **Distribuição:** A tiamina é distribuída por todos os tecidos do corpo, com concentrações mais elevadas no fígado, coração, rins e cérebro. Uma pequena quantidade de tiamina e seus ésteres fosforilados é armazenada no organismo.

- **Metabolismo:** A tiamina é rapidamente convertida à sua forma ativa, o pirofosfato de tiamina (TPP), pela enzima tiamina pirofosfoquinase. Outros ésteres fosforilados, como o trifosfato de tiamina (TTP), também são formados e podem ter funções específicas.

- **Eliminação:** O excesso de tiamina é excretado principalmente pela urina, principalmente na forma de tiamina livre e seus metabólitos. A meia-vida da tiamina é relativamente curta, variando de 9 a 18 dias, mas pode diminuir em casos de deficiência.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica da tiamina está diretamente relacionada ao seu papel como cofator enzimático essencial no metabolismo energético e na função nervosa. A suplementação visa restaurar níveis adequados de tiamina e TPP para garantir o funcionamento normal dessas vias metabólicas.

- **Tratamento da deficiência:** A administração de tiamina corrige as manifestações clínicas da deficiência, como o beribéri (que afeta os sistemas cardiovascular e nervoso) e a encefalopatia de Wernicke (uma emergência neurológica caracterizada por confusão, ataxia e anormalidades oculares).

- **Suporte metabólico:** Em situações de aumento da demanda metabólica (como em doenças graves, cirurgia ou nutrição parenteral total) ou de má absorção, a suplementação de tiamina pode ser necessária para prevenir a deficiência.

- **Função nervosa:** A suplementação pode melhorar alguns sintomas neurológicos associados à deficiência de tiamina e pode ter um papel em certas neuropatias.

A dose de 300 mg é significativamente maior que a dose diária recomendada para a maioria dos adultos (cerca de 1-1.2 mg) e é tipicamente utilizada para o tratamento de deficiências estabelecidas ou em situações de alto risco de deficiência e suas complicações. A administração intravenosa ou intramuscular pode ser necessária em casos de deficiência grave ou má absorção.

✿ Ácido Fólico (Vitamina B9) 5mg

Interações:

Embora o ácido fólico seja geralmente considerado seguro, algumas interações medicamentosas podem ocorrer:

- **Metotrexato:** O ácido fólico pode reduzir a eficácia do metotrexato, um medicamento utilizado no tratamento de câncer e doenças autoimunes, ao competir pelo mesmo sistema de transporte celular e ao antagonizar seus efeitos metabólicos. Pacientes em tratamento com metotrexato devem utilizar ácido folínico (leucovorina) em vez de ácido fólico, conforme orientação médica, para mitigar os efeitos colaterais sem comprometer a eficácia antineoplásica.

- **Fenitoína:** O ácido fólico pode diminuir os níveis séricos de fenitoína, um anticonvulsivante, potencialmente aumentando o risco de convulsões em alguns pacientes. Recomenda-se monitoramento dos níveis de fenitoína ao iniciar ou alterar a dose de ácido fólico.

- **Sulfasalazina:** Este medicamento utilizado no tratamento de doenças inflamatórias

intestinais pode reduzir a absorção de ácido fólico. Pacientes em uso prolongado de sulfasalazina podem necessitar de suplementação de ácido fólico.

- Pirimetamina: Utilizada no tratamento da malária e toxoplasmose, a pirimetamina é um antagonista do folato. A administração de ácido fólico pode reduzir a eficácia da pirimetamina.
- Anticoncepcionais orais: Alguns estudos sugerem que o uso prolongado de anticoncepcionais orais pode levar a níveis mais baixos de folato, embora a significância clínica dessa interação não seja totalmente clara.
- Álcool: O consumo crônico e excessivo de álcool pode interferir na absorção e no metabolismo do folato, podendo levar à deficiência.

Cronofarmacologia:

Não há estudos significativos que demonstrem uma cronofarmacologia clinicamente relevante para o ácido fólico em termos de horário ideal de administração para maximizar seus benefícios. O ácido fólico é essencial para processos metabólicos contínuos ao longo do dia. A administração de suplementos de ácido fólico pode ser feita em qualquer horário, geralmente com as refeições para auxiliar na absorção, mas a consistência da administração é mais importante do que o horário específico.

Mecanismo de Ação:

O ácido fólico, após ser convertido à sua forma ativa, o tetraidrofolato (THF) e seus derivados, atua como um coenzima essencial em diversas reações metabólicas de transferência de um carbono:

- Síntese de nucleotídeos: Os derivados do THF são cruciais para a síntese de purinas e pirimidinas, os blocos construtores do DNA e do RNA. A deficiência de folato prejudica a síntese de DNA e, conseqüentemente, a divisão celular, afetando especialmente tecidos com alta taxa de proliferação, como a medula óssea e o trato gastrointestinal.
- Metabolismo de aminoácidos: O THF participa da conversão de homocisteína em metionina (essencial para a síntese de proteínas e outros compostos importantes) e no metabolismo de outros aminoácidos, como a serina e a glicina.
- Formação de glóbulos vermelhos: A deficiência de folato leva à produção de glóbulos vermelhos grandes e imaturos (megaloblastos), resultando em anemia megaloblástica.

Farmacocinética:

- Absorção: O ácido fólico é absorvido principalmente no intestino delgado (jejuno e íleo). A absorção envolve um sistema de transporte ativo saturável em baixas concentrações e difusão passiva em concentrações mais elevadas. A biodisponibilidade pode variar dependendo da dose e da forma do folato (ácido fólico sintético é geralmente bem absorvido).
- Distribuição: O folato é distribuído por todos os tecidos do corpo. Concentrações mais elevadas são encontradas no fígado. O folato é armazenado principalmente no fígado e nos eritrócitos. Atravessa a barreira placentária e é excretado no leite materno.
- Metabolismo: O ácido fólico sintético é convertido à sua forma ativa, o di-hidrofolato (DHF), pela enzima di-hidrofolato redutase (DHFR). O DHF é então reduzido a tetraidrofolato (THF) e seus diversos derivados, que atuam como coenzimas.
- Eliminação: Os metabólitos do folato são eliminados principalmente pela urina. O excesso de folato também pode ser excretado nas fezes. A meia-vida do folato no plasma varia, mas os estoques corporais podem durar várias semanas a meses.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica do ácido fólico está relacionada ao seu papel essencial como coenzima no metabolismo de nucleotídeos e aminoácidos, crucial para a divisão celular e a síntese de DNA. A suplementação visa restaurar ou manter níveis adequados de folato para garantir essas funções metabólicas.

- Tratamento da deficiência: A administração de ácido fólico corrige a deficiência, revertendo a anemia megaloblástica e outros sintomas associados.

- **Prevenção de defeitos do tubo neural:** A suplementação de ácido fólico antes e durante a gravidez é fundamental para reduzir o risco de defeitos do tubo neural no feto.

- **Suporte em condições específicas:** A suplementação pode ser necessária em condições que aumentam a demanda por folato (como gravidez, lactação, crescimento rápido), em casos de má absorção ou em pacientes utilizando medicamentos que interferem no metabolismo do folato.

A dose de 5 mg é uma dose terapêutica utilizada para tratar deficiências estabelecidas ou para garantir uma ingestão adequada em situações de alta necessidade. A dose diária recomendada para adultos não grávidas é muito menor (cerca de 400 mcg). A suplementação com doses elevadas deve ser feita sob orientação médica para evitar o mascaramento da deficiência de vitamina B12 e outros potenciais efeitos adversos.

28.2 Vitaminas da Família B

✳ Polivitamínico (complexo B) injetável

Interações:

As interações de um polivitamínico do complexo B injetável são qualitativamente semelhantes às da formulação oral, pois as vitaminas constituintes são as mesmas. No entanto, a via de administração intravenosa ou intramuscular pode influenciar a velocidade e a intensidade de algumas interações, especialmente aquelas relacionadas à absorção gastrointestinal.

As interações listadas para a formulação oral (Tiamina, Riboflavina, Niacina, Piridoxina, Ácido Fólico e Cobalamina) também são relevantes para a formulação injetável.

A velocidade de administração intravenosa pode ser um fator em algumas interações. Por exemplo, a administração rápida de tiamina por via intravenosa pode potencializar o efeito de bloqueadores neuromusculares.

Em pacientes recebendo outros medicamentos intravenosos simultaneamente, pode haver preocupações de incompatibilidade física ou química na linha de infusão. É crucial verificar a compatibilidade antes de administrar múltiplos medicamentos na mesma via.

Cronofarmacologia:

Assim como para a formulação oral, não há uma cronofarmacologia clinicamente significativa estabelecida para o complexo B injetável. A necessidade de administração é geralmente baseada na avaliação clínica da deficiência ou da necessidade de suporte nutricional, e não em ritmos circadianos. A administração intravenosa garante biodisponibilidade imediata, o que pode ser crucial em situações de deficiência grave ou má absorção aguda.

Mecanismo de Ação:

O mecanismo de ação do complexo B injetável é idêntico ao da formulação oral: cada vitamina atua como um cofator essencial para diversas enzimas envolvidas no metabolismo energético, síntese de macromoléculas e função nervosa, conforme detalhado para a formulação oral. A via de administração injetável garante que essas vitaminas ativas estejam prontamente disponíveis para as células, contornando as barreiras de absorção gastrointestinal.

Farmacocinética:

A farmacocinética do complexo B injetável difere significativamente da formulação oral:

- **Absorção:** A administração intravenosa (IV) resulta em biodisponibilidade de 100%, com as vitaminas entrando diretamente na corrente sanguínea. A administração intramuscular (IM) também leva a uma absorção rápida e completa, embora a taxa possa variar dependendo do local da injeção e do fluxo sanguíneo local. Ambas as vias contornam o metabolismo de primeira passagem no fígado, que pode reduzir a biodisponibilidade das vitaminas na administração oral.
 - **Distribuição:** Uma vez na corrente sanguínea, as vitaminas B são distribuídas para os tecidos de acordo com suas propriedades individuais de solubilidade e afinidade por proteínas plasmáticas (que geralmente é baixa para as vitaminas B hidrossolúveis).
 - **Metabolismo:** O metabolismo das vitaminas B injetáveis ocorre nas células, onde são convertidas em suas formas coenzimáticas ativas, de forma semelhante à formulação oral. O fígado desempenha um papel central na ativação e no processamento de algumas vitaminas B.
 - **Eliminação:** A eliminação das vitaminas B injetáveis ocorre principalmente por via renal, com o excesso sendo excretado na urina. A taxa de eliminação é específica para cada vitamina e depende do estado de saturação do organismo.
- A principal diferença farmacocinética da formulação injetável é a rapidez e a certeza da biodisponibilidade, o que leva a um início de ação mais rápido e a níveis plasmáticos mais previsíveis em comparação com a administração oral.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica do complexo B injetável é qualitativamente a mesma da formulação oral, refletindo os efeitos combinados das ações de cada vitamina individual como coenzimas essenciais. No entanto, a administração injetável garante uma disponibilidade imediata dessas vitaminas, o que pode levar a uma correção mais rápida das deficiências e a uma resposta clínica mais rápida em situações agudas.

- A formulação injetável é frequentemente utilizada em casos de:
Deficiência grave de uma ou mais vitaminas do complexo B.
Má absorção gastrointestinal (por exemplo, devido a cirurgia bariátrica, doença de Crohn).
- Pacientes que não conseguem ingerir ou absorver adequadamente a medicação oral.
- Tratamento da encefalopatia de Wernicke (onde a tiamina injetável é crucial).
- Suporte nutricional intravenoso.

Em resumo, o complexo B injetável oferece uma via de administração com biodisponibilidade rápida e completa, o que pode ser vantajoso em certas situações clínicas. As interações e o mecanismo de ação são semelhantes aos da formulação oral, mas a farmacocinética alterada pode influenciar a intensidade e a velocidade de algumas interações e da resposta terapêutica.

28.3 Outras Vitaminas

⌘ Fitomenadiona (Vitamina K) 10 mg/mL

Interações:

A fitomenadiona possui interações medicamentosas significativas, principalmente com anticoagulantes:

- **Anticoagulantes cumarínicos** (varfarina, femprocumona, acenocumarol): A vitamina K antagoniza o efeito anticoagulante desses medicamentos. A fitomenadiona pode reduzir o INR (Índice Internacional Normalizado) e diminuir o risco de sangramento em pacientes superanticoagulados. A administração de vitamina K em pacientes

estabilizados com anticoagulantes cumarínicos pode levar à perda do controle da anticoagulação. A dose de vitamina K deve ser cuidadosamente ajustada e o INR monitorado de perto.

- Antibióticos de amplo espectro (cefalosporinas, tetraciclina): O uso prolongado desses antibióticos pode reduzir a produção de vitamina K pela flora intestinal, potencializando o efeito de anticoagulantes cumarínicos e aumentando o risco de sangramento.
- Colestiramina e colestipol: Esses sequestrantes de ácidos biliares podem reduzir a absorção de vitamina K no intestino. Recomenda-se administrar a vitamina K algumas horas antes ou depois desses medicamentos.
- Óleo mineral (uso crônico): Pode interferir na absorção de vitaminas lipossolúveis, incluindo a vitamina K.
- Salicilatos (altas doses): Podem interferir no metabolismo da vitamina K e potencializar o efeito de anticoagulantes cumarínicos.

Cronofarmacologia:

Não há estudos significativos que demonstrem uma cronofarmacologia clinicamente relevante para a fitomenadiona em termos de horário ideal de administração para maximizar seus benefícios. A vitamina K é essencial para a síntese contínua dos fatores de coagulação. A administração de fitomenadiona é geralmente guiada pela necessidade clínica de corrigir uma deficiência ou reverter a anticoagulação excessiva, independentemente do horário do dia.

Mecanismo de Ação:

A fitomenadiona (vitamina K1) é essencial para a carboxilação pós-traducional de resíduos de ácido glutâmico (Glu) em proteínas específicas, convertendo-os em resíduos de gama-carboxiglutamato (Gla). Essa gama-carboxilação é crucial para a atividade biológica dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K:

- Fator II (Protrombina)
- Fator VII (Proconvertina)
- Fator IX (Componente de Christmas)
- Fator X (Fator de Stuart-Prower)
- Proteínas C e S (anticoagulantes naturais)
- Proteína Z (função na coagulação ainda não totalmente clara)

A vitamina K atua como um cofator para a enzima gama-glutamil carboxilase.

Durante a reação de carboxilação, a vitamina K é convertida à sua forma epóxido. Outra enzima, a vitamina K epóxido redutase (VKORC1), reduz a vitamina K epóxido de volta à sua forma ativa (hidroquinona), permitindo que participe de outro ciclo de carboxilação. Os anticoagulantes cumarínicos atuam inibindo a VKORC1, interrompendo a reciclagem da vitamina K e, conseqüentemente, a síntese dos fatores de coagulação ativos.

Farmacocinética

- Absorção: A fitomenadiona é uma vitamina lipossolúvel e sua absorção ocorre no intestino delgado, necessitando da presença de sais biliares para emulsificação e absorção. A absorção pode ser variável e é influenciada pela ingestão de gorduras na dieta e pela função absorptiva intestinal. A administração intramuscular pode apresentar absorção errática e lenta. A via intravenosa garante biodisponibilidade imediata.
- Distribuição: Após a absorção, a fitomenadiona é transportada no sangue por lipoproteínas, principalmente quilomícrons. É distribuída para os tecidos, com maior concentração no fígado. A vitamina K possui limitada capacidade de armazenamento no organismo, com um turnover relativamente rápido. Atravessa a barreira placentária e está presente no leite materno.
- Metabolismo: A fitomenadiona é metabolizada no fígado por enzimas do sistema citocromo P450. Os principais metabólitos são conjugados glicuronídeos e sulfatos, que são inativos.
- Eliminação: Os metabólitos da fitomenadiona são excretados principalmente nas

fezes (via bile) e em menor grau na urina. A meia-vida da fitomenadiona varia, mas geralmente está na faixa de 1 a 2 dias.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica da fitomenadiona está diretamente relacionada ao seu papel essencial na síntese dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K. A administração de fitomenadiona visa restaurar níveis adequados de vitamina K para permitir a carboxilação desses fatores e, conseqüentemente, a normalização da coagulação sanguínea.

- **Reversão da anticoagulação:** A fitomenadiona é utilizada para reverter a anticoagulação excessiva causada por anticoagulantes cumarínicos. A resposta à vitamina K pode levar várias horas, pois depende da síntese de novos fatores de coagulação. A dose e a via de administração (oral, subcutânea, intravenosa lenta) dependem da urgência da reversão e do grau de anticoagulação.
 - **Tratamento da deficiência:** A vitamina K é administrada para tratar ou prevenir a deficiência de vitamina K, que pode ocorrer em recém-nascidos, em casos de má absorção de gorduras, nutrição parenteral prolongada ou uso prolongado de antibióticos de amplo espectro.
 - **Profilaxia da doença hemorrágica do recém-nascido:** A administração de vitamina K ao nascimento é uma prática padrão para prevenir essa condição, que pode ocorrer devido aos baixos níveis de vitamina K nos recém-nascidos.
- É crucial utilizar a fitomenadiona com cautela em pacientes estabilizados com anticoagulantes cumarínicos, pois a reversão excessiva da anticoagulação pode aumentar o risco de eventos tromboembólicos. A monitorização regular do INR é essencial.

28.4 Suplementos de Ferro

☼ Sulfato Ferroso 40mg

Interações:

O sulfato ferroso pode interagir com diversos medicamentos e alimentos, afetando sua absorção ou a absorção do ferro:

- **Antiácidos** (contendo cálcio, magnésio ou alumínio): Podem diminuir a absorção do ferro ao formar complexos insolúveis no trato gastrointestinal. Recomenda-se administrar o sulfato ferroso 2 horas antes ou 4 horas após a ingestão de antiácidos.
- **Inibidores da bomba de prótons** (omeprazol, pantoprazol) e **antagonistas dos receptores H2** (ranitidina, cimetidina): A redução da acidez gástrica causada por esses medicamentos pode diminuir a absorção do ferro não heme.
- **Tetraciclina**s e **quinolonas** (ciprofloxacino, norfloxacino): O ferro pode formar complexos com esses antibióticos, diminuindo a absorção de ambos. Recomenda-se administrar o sulfato ferroso 2 horas antes ou depois desses antibióticos.
- **Levodopa** e **metildopa**: O ferro pode reduzir a absorção desses medicamentos utilizados no tratamento do Parkinson e da hipertensão, respectivamente.
- **Hormônios tireoidianos** (levotiroxina): O ferro pode diminuir a absorção da levotiroxina. Recomenda-se administrar o sulfato ferroso com um intervalo de algumas horas da levotiroxina.
- **Bifosfonatos** (alendronato, risedronato): O ferro pode diminuir a absorção dos bifosfonatos. Recomenda-se administrar o sulfato ferroso pelo menos 2 horas após a ingestão de bifosfonatos.
- **Suplementos de cálcio**: O cálcio pode competir com o ferro pela absorção no intestino. Evitar a ingestão simultânea.
- **Alimentos** contendo **fitatos** (cereais integrais, leguminosas), **polifenóis** (chá, café, vinho tinto) e **cálcio** (leite, queijo): Essas substâncias podem quelar o ferro no trato gastrointestinal, diminuindo sua absorção. Recomenda-se evitar a ingestão desses alimentos simultaneamente com o sulfato ferroso.
- **Ovos**: A proteína do ovo contém fosvitina, que pode se ligar ao ferro e reduzir sua

absorção.

Cronofarmacologia:

A absorção de ferro parece ser ligeiramente maior pela manhã em comparação com a tarde ou a noite. Isso pode estar relacionado aos ritmos circadianos da função gastrointestinal. No entanto, a recomendação principal para a administração do sulfato ferroso é geralmente com o estômago vazio (uma hora antes ou duas horas após as refeições) para maximizar a absorção, a menos que ocorra intolerância gastrointestinal significativa. Nesses casos, pode ser administrado com alimentos, embora a absorção seja reduzida. A consistência no horário da administração é mais importante do que um ajuste preciso baseado na cronofarmacologia.

Mecanismo de Ação

O ferro é um componente essencial da hemoglobina, a proteína nos glóbulos vermelhos responsável pelo transporte de oxigênio dos pulmões para os tecidos do corpo. Também é um componente da mioglobina, uma proteína que armazena oxigênio nos músculos, e de várias enzimas essenciais para o metabolismo energético e outras funções celulares.

O sulfato ferroso age como um **suplemento de ferro**, fornecendo o ferro necessário para a produção de hemoglobina e para repor os estoques de ferro do organismo (ferritina e hemossiderina). Ao aumentar a disponibilidade de ferro, o sulfato ferroso ajuda a corrigir a deficiência de ferro e a aliviar os sintomas da anemia ferropriva, como fadiga, palidez e falta de ar.

Farmacocinética:

- **Absorção:** O ferro é absorvido principalmente no duodeno e na parte superior do jejuno. A absorção do ferro não heme (presente no sulfato ferroso e em alimentos de origem vegetal) é influenciada por vários fatores, incluindo a forma do ferro, a acidez gástrica e a presença de substâncias facilitadoras (como a vitamina C) ou inibidoras (como fitatos e taninos) na dieta. Apenas uma pequena porcentagem do ferro ingerido é realmente absorvida (geralmente 10-15% em indivíduos com estoques normais e até 20-30% em indivíduos com deficiência).
- **Distribuição:** Após a absorção, o ferro é transportado no sangue pela proteína transferrina para a medula óssea, onde é utilizado na eritropoiese (produção de glóbulos vermelhos), e para outros tecidos, onde é armazenado principalmente como ferritina e hemossiderina.
- **Metabolismo:** Não há um sistema fisiológico específico para a excreção ativa de ferro. O metabolismo do ferro envolve principalmente a reciclagem do ferro dos glóbulos vermelhos senescentes. A perda de ferro ocorre principalmente através da descamação de células epiteliais do trato gastrointestinal e da pele, e em menor grau pelo sangramento.
- **Eliminação:** A eliminação do ferro é limitada e ocorre principalmente pelas vias mencionadas acima (descamação celular e sangramento). A excreção urinária de ferro é mínima em indivíduos saudáveis.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica do sulfato ferroso está relacionada ao aumento dos níveis de ferro no organismo, o que leva à melhora da produção de hemoglobina e à restauração dos estoques de ferro.

- **Aumento da hemoglobina:** Com a suplementação adequada de ferro, observa-se um aumento gradual nos níveis de hemoglobina, geralmente dentro de algumas semanas a meses, dependendo da gravidade da deficiência.
 - **Reposição dos estoques de ferro:** A suplementação contínua também leva à reposição dos estoques de ferro (ferritina), o que é importante para prevenir a recorrência da anemia.
 - **Alívio dos sintomas:** À medida que os níveis de hemoglobina e os estoques de ferro se normalizam, os sintomas da anemia ferropriva tendem a melhorar.
- A dose e a duração do tratamento com sulfato ferroso dependem da gravidade da deficiência de ferro e da resposta individual do paciente. É importante seguir as

orientações médicas e realizar exames de sangue de acompanhamento para monitorar a eficácia do tratamento e ajustar a dose, se necessário. Os efeitos colaterais gastrointestinais (náuseas, vômitos, constipação ou diarreia) são comuns, especialmente com doses mais elevadas, e podem ser minimizados com a administração de doses menores e mais frequentes ou com a ingestão com alimentos (embora isso possa reduzir a absorção).

Sacarato de óxido férrico 20mg/mL infusão intravenosa

Interações:

As interações medicamentosas com o sacarato de óxido férrico são geralmente menos pronunciadas do que com o ferro oral, pois a administração intravenosa contorna o trato gastrointestinal. No entanto, algumas considerações são importantes:

- Outras preparações de ferro: A administração concomitante de outras preparações de ferro, sejam elas orais ou parenterais, não é recomendada, pois pode levar à sobrecarga de ferro.
- Inibidores da ECA (inibidores da enzima conversora de angiotensina): Em alguns pacientes recebendo ferro intravenoso, incluindo sacarato de óxido férrico, foram observadas reações de hipotensão. Embora a relação causal não esteja claramente estabelecida, cautela é aconselhada ao administrar sacarato de óxido férrico em pacientes que também estão tomando inibidores da ECA.
- Suplementos de ferro oral: Geralmente, a terapia oral com ferro deve ser interrompida antes do início da administração intravenosa de sacarato de óxido férrico. A retomada da terapia oral com ferro só deve ocorrer após a avaliação dos parâmetros de ferro do paciente.
- Medicamentos que afetam a eritropoiese: Não há interações diretas conhecidas com medicamentos como eritropoetina, mas o tratamento eficaz da deficiência de ferro é essencial para uma resposta adequada à eritropoetina. É importante informar o médico sobre todos os medicamentos que o paciente está utilizando antes de iniciar o tratamento com sacarato de óxido férrico.

Cronofarmacologia:

Não há dados que sugiram uma cronofarmacologia clinicamente relevante para a administração intravenosa de sacarato de óxido férrico. A reposição de ferro por via intravenosa é geralmente guiada pela necessidade clínica de corrigir a deficiência de ferro o mais rápido possível, independentemente do horário do dia. A administração é tipicamente realizada em ambiente hospitalar ou clínico sob supervisão médica.

Mecanismo de Ação:

O sacarato de óxido férrico é um complexo de hidróxido de ferro (III) sacarato. Após a administração intravenosa, o complexo é internalizado pelo sistema reticuloendotelial (SRE), onde é liberado o ferro. O ferro liberado liga-se à transferrina, a proteína de transporte de ferro no plasma, e é transportado para a medula óssea para a produção de hemoglobina e para outros tecidos onde é armazenado como ferritina e hemossiderina, repondo os estoques de ferro do organismo.

Ao fornecer ferro diretamente na corrente sanguínea, o sacarato de óxido férrico contorna as barreiras de absorção gastrointestinal, permitindo uma reposição mais rápida e previsível dos estoques de ferro em comparação com a terapia oral.

Farmacocinética

- Absorção: Como o sacarato de óxido férrico é administrado diretamente na corrente sanguínea por infusão intravenosa, a fase de absorção é contornada, resultando em biodisponibilidade de 100%.
- Distribuição: Após a infusão, o complexo de sacarato de óxido férrico é rapidamente distribuído para o sistema reticuloendotelial (SRE), principalmente no fígado, baço e medula óssea. O ferro é então liberado do complexo.

- **Metabolismo:** O ferro liberado do sacarato de óxido férrico liga-se imediatamente à transferrina no plasma e é transportado para os locais de utilização e armazenamento. O complexo de sacarato em si é metabolizado no SRE.

Eliminação: O ferro incorporado à hemoglobina é perdido apenas com a perda de sangue ou a destruição dos glóbulos vermelhos. O ferro armazenado como ferritina e hemossiderina é liberado de forma controlada conforme a necessidade do organismo. Pequenas quantidades de ferro podem ser excretadas na urina, suor e fezes, mas não existe um mecanismo ativo de excreção de ferro. A meia-vida do ferro administrado por via intravenosa é de aproximadamente 20 horas.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica do sacarato de óxido férrico está relacionada ao aumento rápido e eficiente dos níveis de ferro no organismo, o que leva a:

- **Aumento da hemoglobina:** Ao fornecer ferro diretamente para a eritropoiese na medula óssea, o sacarato de óxido férrico acelera a produção de hemoglobina e melhora os níveis de glóbulos vermelhos em pacientes com anemia ferropriva.
- **Reposição rápida dos estoques de ferro:** A administração intravenosa permite uma reposição mais rápida e previsível dos estoques de ferro (ferritina) em comparação com a terapia oral.
- **Melhora dos sintomas da anemia:** Com o aumento dos níveis de hemoglobina e a restauração dos estoques de ferro, os sintomas da anemia ferropriva, como fadiga, tontura e falta de ar, tendem a melhorar mais rapidamente do que com a terapia oral. O tratamento com sacarato de óxido férrico é geralmente reservado para pacientes com deficiência de ferro significativa que não podem ser tratados adequadamente com ferro oral ou que necessitam de uma correção rápida da anemia. A dose e a frequência das infusões são calculadas com base no déficit total de ferro do paciente, levando em consideração o peso corporal, os níveis de hemoglobina e os estoques de ferro (ferritina). A monitorização dos parâmetros hematológicos e dos estoques de ferro é essencial durante e após o tratamento. Reações de hipersensibilidade podem ocorrer durante a infusão, exigindo supervisão médica adequada.

1. AGENTES ANTITROMBÓTICOS

1.1 Inibidores da Agregação Plaquetária

⌘ Heparina Sódica 5.000 UI/0,25 mL & 5.000 UI/5 mL

Interações:

A heparina sódica pode interagir com diversos medicamentos, aumentando o risco de sangramento ou alterando seu efeito anticoagulante:

- **Anticoagulantes orais (varfarina, femprocumona, acenocumarol):** A heparina é frequentemente utilizada para iniciar a anticoagulação enquanto a varfarina atinge o efeito terapêutico. A coadministração aumenta o risco de sangramento. A monitorização rigorosa do INR (Índice Internacional Normalizado) é essencial ao fazer a transição.
- **Antiagregantes plaquetários (ácido acetilsalicílico - AAS, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel):** Aumentam o risco de sangramento devido aos seus efeitos antiplaquetários aditivos. O uso concomitante requer cautela e monitorização dos sinais de sangramento.
- **Anti-inflamatórios não esteroidais (AINs), incluindo COX-2 seletivos:** Podem inibir a função plaquetária e, em alguns casos, aumentar o risco de sangramento gastrointestinal, potencializando o efeito anticoagulante da heparina.
- **Trombolíticos (estreptoquinase, alteplase, tenecteplase):** A coadministração aumenta significativamente o risco de sangramento. Geralmente, o uso concomitante é evitado ou realizado com extrema cautela e monitorização intensiva.
- **Inibidores da trombina (dabigatrana):** A combinação pode aumentar o risco de sangramento.
- **Inibidores do fator Xa (rivaroxabana, apixabana, edoxabana):** A combinação pode

aumentar o risco de sangramento.

- Cefalosporinas (algumas, como cefotetano e cefoperazona): Podem interferir na hemostasia e aumentar o risco de sangramento quando administradas com heparina.
- Penicilinas (altas doses): Podem interferir na função plaquetária e aumentar o risco de sangramento.
- Dextrano: Pode inibir a função plaquetária e aumentar o risco de sangramento.
- Estreptoquinase: A heparina pode antagonizar o efeito da estreptoquinase.
- Antagonistas da vitamina K (após a suspensão da varfarina): Pode haver um efeito anticoagulante aumentado transitório ao suspender a varfarina e manter a heparina.
- Glicosídeos digitálicos, tetraciclina, nicotina: Podem diminuir o efeito anticoagulante da heparina (significância clínica incerta).

Cronofarmacologia:

Não há dados clinicamente relevantes que indiquem uma cronofarmacologia significativa para a heparina sódica em termos de horário ideal de administração para otimizar sua eficácia ou segurança. A heparina é geralmente administrada por via intravenosa contínua ou por injeções subcutâneas intermitentes, com o objetivo de manter o tempo de tromboplastina parcial ativada (TPPA) dentro da faixa terapêutica estabelecida, independentemente do horário do dia. O ajuste da dose é baseado nos resultados dos testes de coagulação e na resposta clínica do paciente.

Mecanismo de Ação:

A heparina sódica exerce seu efeito anticoagulante através de vários mecanismos, sendo o principal deles a ativação da antitrombina (AT), um inibidor natural da coagulação.

- Potencialização da Antitrombina (AT): A heparina se liga à AT, causando uma mudança conformacional que aumenta drasticamente (em até 1000 vezes) a taxa de inativação de várias enzimas da cascata de coagulação, principalmente a trombina (fator IIa) e o fator Xa.
- Inibição de outros fatores de coagulação: Em menor grau, a heparina também pode inativar outros fatores da coagulação, como os fatores IXa, XIa e XIIa.
- Inibição da ativação da protrombina: A heparina pode inibir a ativação da protrombina pela protrombinase.
- Interferência na função plaquetária: Em altas concentrações, a heparina pode interferir na função plaquetária e na adesão.

A heparina não tem atividade fibrinolítica (não dissolve coágulos já formados), mas impede a sua progressão e a formação de novos trombos.

Farmacocinética:

A farmacocinética da heparina sódica é complexa e influenciada por vários fatores:

- Absorção: Após a administração intravenosa, a heparina tem biodisponibilidade imediata e completa. Após a administração subcutânea, a absorção é rápida, com pico de efeito anticoagulante geralmente alcançado em 1 a 2 horas. A biodisponibilidade subcutânea é de aproximadamente 90%. A heparina não é absorvida por via oral devido ao seu alto peso molecular e carga negativa.
- Distribuição: A heparina liga-se a várias proteínas plasmáticas, incluindo a antitrombina, lipoproteínas, fibrinogênio e a globulina de ligação a hormônios tireoidianos. A ligação a proteínas é saturável e pode variar entre os pacientes, influenciando a resposta ao medicamento. O volume de distribuição é limitado ao espaço vascular. A heparina não atravessa facilmente a barreira placentária nem é excretada no leite materno em quantidades significativas.
- Metabolismo: A heparina é metabolizada principalmente no fígado por uma heparinase, uma enzima dessulfatase. O metabolismo resulta em fragmentos de menor peso molecular com pouca ou nenhuma atividade anticoagulante. Uma pequena quantidade pode ser metabolizada por despolimerização não enzimática.
- Eliminação: A eliminação da heparina ocorre principalmente por via hepática (metabolismo) e renal (excreção de pequenas quantidades de heparina não metabolizada ou parcialmente metabolizada). A meia-vida da heparina é dose-dependente e varia geralmente de 0,5 a 2 horas após a administração intravenosa. A meia-vida pode ser

mais longa após doses mais altas ou em pacientes com insuficiência hepática ou renal.

Farmacodinâmica

A farmacodinâmica da heparina sódica está diretamente relacionada à sua capacidade de aumentar a atividade da antitrombina e inibir a cascata de coagulação.

- Anticoagulação imediata: Após a administração intravenosa, o efeito anticoagulante é imediato. Após a administração subcutânea, o efeito se desenvolve dentro de 1 a 2 horas.
- Monitorização laboratorial: O efeito anticoagulante da heparina é monitorado principalmente pelo tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA). O objetivo é manter o TTPA em uma faixa terapêutica específica (geralmente 1,5 a 2,5 vezes o valor controle).
- Resposta individual: A resposta à heparina pode variar entre os pacientes devido a fatores como ligação a proteínas plasmáticas, depuração e sensibilidade à droga. O ajuste da dose é essencial para manter a anticoagulação terapêutica e minimizar o risco de sangramento.
- Reversão do efeito: O efeito anticoagulante da heparina pode ser rapidamente revertido pela administração de sulfato de protamina, um antagonista específico

A heparina sódica é uma ferramenta essencial na prevenção e tratamento de eventos tromboembólicos, mas requer monitorização cuidadosa e ajuste da dose para garantir a eficácia e minimizar o risco de complicações hemorrágicas.

✿ Cilostazol 50mg & 100mg

Interações:

O cilostazol é metabolizado principalmente pelas enzimas do citocromo P450 (CYP), especialmente CYP3A4 e CYP2C19. Portanto, interações significativas podem ocorrer com medicamentos que afetam essas enzimas:

- Inibidores potentes do CYP3A4 (cetoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir): A coadministração pode aumentar significativamente os níveis plasmáticos de cilostazol, elevando o risco de efeitos colaterais cardiovasculares (como palpitações, taquicardia e arritmias). O uso concomitante geralmente é contraindicado ou requer redução significativa da dose de cilostazol.
- Inibidores moderados do CYP3A4 (diltiazem, verapamil, eritromicina): Podem aumentar os níveis de cilostazol. Recomenda-se cautela e possível redução da dose de cilostazol.

Inibidores potentes do CYP2C19 (omeprazol, fluvoxamina): A coadministração pode aumentar os níveis plasmáticos de cilostazol, embora o efeito seja geralmente menor do que com inibidores do CYP3A4. Cautela é recomendada.

- Inibidores de ambos CYP3A4 e CYP2C19: Alguns medicamentos, como o cetoconazol e a eritromicina, inibem ambas as enzimas e podem ter um efeito ainda maior nos níveis de cilostazol.

Indutores do CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina, fenitoína): A coadministração pode diminuir os níveis plasmáticos de cilostazol, potencialmente reduzindo sua eficácia. O uso concomitante deve ser evitado ou monitorado de perto para ajuste da dose de cilostazol.

- Antiagregantes plaquetários (ácido acetilsalicílico - AAS, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel): O cilostazol também possui propriedades antiagregantes plaquetárias. A coadministração pode aumentar o risco de sangramento. O uso concomitante requer cautela e monitorização dos sinais de sangramento.
- Anticoagulantes (varfarina, heparina, dabigatrana, rivaroxabana, apixabana): A coadministração pode aumentar o risco de sangramento. ● ● Recomenda-se cautela e monitorização dos parâmetros de coagulação.

Inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5) (sildenafil, tadalafila, vardenafila): Embora o cilostazol seja um inibidor da PDE3, pode haver um efeito aditivo na vasodilatação e outros efeitos cardiovasculares. Cautela é recomendada.

- **Alimentos:** A ingestão de cilostazol com alimentos ricos em gordura pode aumentar sua absorção, elevando os níveis plasmáticos e potencialmente aumentando o risco de efeitos colaterais. Recomenda-se administrar o cilostazol pelo menos 30 minutos antes ou 2 horas após as refeições

Cronofarmacologia

Não há informações clinicamente significativas que indiquem uma cronofarmacologia relevante para o cilostazol em termos de horário ideal de administração para otimizar sua eficácia ou segurança. As recomendações de dosagem geralmente se baseiam na resposta clínica e na tolerabilidade, com a dose total diária dividida em duas administrações (geralmente de 12 em 12 horas). A consistência no horário da administração em relação às refeições (conforme mencionado nas interações) é mais importante do que um ajuste baseado em ritmos circadianos.

Mecanismo de Ação

O cilostazol exerce seus efeitos terapêuticos através de dois mecanismos principais:

- **Inibição da fosfodiesterase tipo 3 (PDE3):** O cilostazol inibe seletivamente a PDE3, uma enzima encontrada nas plaquetas e nos vasos sanguíneos. A inibição da PDE3 nas plaquetas aumenta os níveis de AMP cíclico (cAMP), o que resulta na inibição da ativação e agregação plaquetária.
- **Vasodilatação:** A inibição da PDE3 nas células musculares lisas vasculares também leva ao aumento dos níveis de cAMP, promovendo o relaxamento da musculatura lisa e a vasodilatação, especialmente nas artérias dos membros inferiores. Essa vasodilatação melhora o fluxo sanguíneo para os músculos das pernas, aliviando a claudicação intermitente.

Além desses efeitos principais, o cilostazol também pode ter outros efeitos, como a inibição da proliferação de células musculares lisas vasculares e efeitos antitrombóticos.

Farmacocinética

- **Absorção:** O cilostazol é bem absorvido após administração oral, com um pico de concentração plasmática geralmente atingido em cerca de 2 a 4 horas. No entanto, a absorção é significativamente aumentada pela ingestão com alimentos ricos em gordura. Recomenda-se administrar o cilostazol com o estômago vazio.
- **Distribuição:** O cilostazol possui alta ligação a proteínas plasmáticas (95-98%), principalmente à albumina.
- **Metabolismo:** O cilostazol é extensivamente metabolizado no fígado pelas enzimas do citocromo P450, principalmente CYP3A4 e CYP2C19. Vários metabólitos ativos são formados, incluindo o 4-metil-cilostazol e o 3-hidroxi-cilostazol, que contribuem para a atividade farmacológica do medicamento.
- **Eliminação:** A eliminação do cilostazol ocorre principalmente por metabolismo hepático, com os metabólitos sendo excretados na urina (cerca de 74%) e nas fezes (cerca de 20%). A meia-vida de eliminação do cilostazol é de aproximadamente 11-13 horas, enquanto a dos metabólitos ativos é ligeiramente mais longa.

Farmacodinâmica

A farmacodinâmica do cilostazol está relacionada aos seus efeitos inibitórios sobre a agregação plaquetária e seus efeitos vasodilatadores, que contribuem para a melhora dos sintomas da claudicação intermitente.

- **Melhora da claudicação intermitente:** O cilostazol aumenta a distância máxima percorrida sem dor e melhora o índice tornozelo-braquial (ITB) em pacientes com doença arterial periférica. Esses efeitos são atribuídos à vasodilatação e à melhora do fluxo sanguíneo para os músculos das pernas.
- **Efeito antiagregante plaquetário:** O cilostazol inibe a agregação plaquetária induzida por diversos agonistas, como o ADP e o colágeno. Esse efeito contribui para suas propriedades antitrombóticas.
- **Efeitos cardiovasculares:** Embora o cilostazol possa causar efeitos cardiovasculares como palpitações e taquicardia em alguns pacientes, estudos em longo prazo não demonstraram aumento do risco de eventos cardiovasculares maiores. No entanto, o

uso é contraindicado em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva de qualquer classe.

A dose usual de cilostazol é de 100 mg duas vezes ao dia, administrada pelo menos 30 minutos antes ou 2 horas após as refeições. A dose de 50 mg duas vezes ao dia pode ser considerada em pacientes que não toleram a dose de 100 mg ou em pacientes que estão recebendo inibidores moderados do CYP3A4. A resposta terapêutica geralmente é observada dentro de 2 a 4 semanas de tratamento, mas pode levar até 12 semanas para um benefício máximo.

1.2 Antagonistas do Receptor de Adenosina

✿ Bissulfato de Clopidogrel 75 mg

Interações:

O clopidogrel é um pró-fármaco que requer ativação por enzimas do citocromo P450 (CYP), principalmente CYP2C19. Interações medicamentosas significativas podem ocorrer com substâncias que afetam essas enzimas ou que possuem efeitos semelhantes na coagulação:

- Inibidores potentes do CYP2C19 (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, fluvoxamina, fluoxetina, ticlopidina): A coadministração pode reduzir a formação do metabólito ativo do clopidogrel, diminuindo sua eficácia antiplaquetária e aumentando o risco de eventos trombóticos. O uso concomitante deve ser evitado ou alternativas com menor efeito inibitório no CYP2C19 devem ser consideradas.
- Indutores do CYP2C19 (rifampicina): A coadministração pode aumentar a formação do metabólito ativo do clopidogrel, potencialmente aumentando o risco de sangramento.
- Ácido acetilsalicílico (AAS): O uso concomitante aumenta o risco de sangramento. Embora frequentemente utilizado em combinação (por exemplo, após implante de stent), a dose e a duração da terapia combinada devem ser cuidadosamente avaliadas.
- Anti-inflamatórios não esteroidais (AINs), incluindo COX-2 seletivos: A coadministração aumenta o risco de sangramento gastrointestinal.
- Anticoagulantes orais (varfarina): A coadministração aumenta o risco de sangramento. O uso concomitante geralmente não é recomendado, a menos que estritamente necessário e sob monitorização rigorosa dos parâmetros de coagulação.
- Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs): Alguns ISRSs (como fluoxetina e paroxetina) são inibidores do CYP2C19 e podem reduzir a eficácia do clopidogrel. Além disso, podem aumentar o risco de sangramento quando combinados com antiagregantes plaquetários.
- Bloqueadores dos canais de cálcio (diltiazem, verapamil): Podem inibir o CYP3A4, que também participa da ativação do clopidogrel, embora em menor grau que o CYP2C19. A significância clínica dessa interação não está totalmente estabelecida.
- Opioides (codeína): A codeína é metabolizada pelo CYP2D6 para sua forma ativa. O clopidogrel pode inibir o CYP2D6, potencialmente afetando a eficácia da codeína para alívio da dor.
- Alimentos: Não há interações alimentares clinicamente significativas conhecidas com o clopidogrel.

Cronofarmacologia:

Estudos sugerem que a reatividade plaquetária pode variar ao longo do dia, com uma tendência a ser maior pela manhã. Alguns estudos exploraram se o horário da administração do clopidogrel poderia influenciar sua eficácia. No entanto, as evidências atuais são inconsistentes e não há uma recomendação clínica definitiva para um horário específico de administração do clopidogrel com base na cronofarmacologia. A prática clínica geralmente se concentra na administração da dose diária em um horário conveniente para o paciente, garantindo a adesão ao tratamento.

Mecanismo de Ação:

O clopidogrel é um pró-fármaco que requer ativação metabólica por enzimas do citocromo P450 (CYP), principalmente CYP2C19, para formar seu metabólito ativo. O metabólito ativo do clopidogrel é um inibidor seletivo e irreversível da ligação do adenosina difosfato (ADP) ao seu receptor P2Y12 na superfície das plaquetas. A ligação do ADP ao receptor P2Y12 é crucial para a ativação plaquetária e a subsequente agregação plaquetária. Ao bloquear esse receptor, o clopidogrel inibe a ativação plaquetária induzida pelo ADP e, conseqüentemente, reduz a agregação plaquetária. Esse efeito é mantido durante toda a vida útil da plaqueta (aproximadamente 7-10 dias). Para que novas plaquetas não sejam afetadas, a administração contínua do clopidogrel é necessária.

Farmacocinética:

- **Absorção:** O clopidogrel é rapidamente absorvido após administração oral. A biodisponibilidade é de aproximadamente 50%, devido ao metabolismo de primeira passagem no fígado.
 - **Distribuição:** O clopidogrel e seu metabólito ativo ligam-se extensamente às proteínas plasmáticas (98% para o clopidogrel e 94-98% para o metabólito ativo).
 - **Metabolismo:** O clopidogrel é extensivamente metabolizado no fígado por enzimas do citocromo P450. A ativação metabólica ocorre em duas etapas. A primeira etapa envolve principalmente as enzimas CYP2C19, CYP1A2 e CYP2B6. A segunda etapa, que leva à formação do metabólito ativo tiol, envolve outras enzimas, incluindo CYP2C19, CYP3A4 e CYP3A5. Vários metabólitos inativos também são formados.
 - **Eliminação:** O metabólito ativo do clopidogrel tem uma meia-vida de eliminação de aproximadamente 0,5 a 1 hora. Cerca de 50% do clopidogrel administrado é excretado na urina e cerca de 46% nas fezes, principalmente na forma de metabólitos inativos.
- A variabilidade interindividual na resposta ao clopidogrel é significativa e está relacionada a fatores genéticos (polimorfismos no gene CYP2C19), interações medicamentosas e fatores clínicos. Pacientes que são metabolizadores lentos do CYP2C19 podem ter uma menor formação do metabólito ativo e, conseqüentemente, uma resposta antiplaquetária reduzida.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica do clopidogrel está relacionada à sua capacidade de inibir a agregação plaquetária induzida pelo ADP.

- **Inibição da agregação plaquetária:** O clopidogrel reduz a agregação plaquetária de forma dose-dependente. O efeito máximo geralmente é observado após 3-7 dias de administração da dose de manutenção (75 mg/dia). Uma dose de ataque (geralmente 300 mg ou 600 mg) pode ser administrada para atingir uma inibição plaquetária mais rápida.
- **Duração do efeito:** O efeito antiplaquetário do clopidogrel persiste durante toda a vida útil da plaqueta. A função plaquetária retorna gradualmente ao normal após a descontinuação do medicamento, geralmente dentro de 5 dias.
- **Variabilidade da resposta:** A resposta antiplaquetária ao clopidogrel varia significativamente entre os pacientes. A monitorização da função plaquetária (embora não seja rotineiramente realizada na prática clínica) pode ser utilizada em alguns casos para avaliar a resposta ao tratamento.

O clopidogrel é um componente fundamental na prevenção secundária de eventos aterotrombóticos em pacientes de alto risco. A escolha da dose e a duração do tratamento dependem da condição clínica do paciente e das diretrizes terapêuticas.

2. AGENTES OFTÁLMICOS

⌘ Cloridrato de tetracaína+Cloridrato de fenilefrina 1% + 0,1% - colírio anestésico

Interações:

As interações deste colírio são geralmente locais e limitadas devido à baixa absorção sistêmica. No entanto, algumas precauções devem ser consideradas:

- Outros medicamentos tópicos oculares: A administração concomitante de outros colírios pode alterar a absorção ou o efeito dos componentes deste colírio. Recomenda-se um intervalo de 5 a 10 minutos entre a aplicação de diferentes colírios.
- Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs): Embora a absorção sistêmica da fenilefrina seja mínima com a aplicação tópica ocular, a coadministração com IMAOs (como fenelzina, tranilcipromina) pode teoricamente levar a uma crise hipertensiva devido ao aumento da sensibilidade aos simpatomiméticos. Cautela é aconselhada em pacientes que utilizam IMAOs sistemicamente.
- Antidepressivos tricíclicos (ADTs): Similar aos IMAOs, os ADTs (como amitriptilina, nortriptilina) podem aumentar a resposta pressora à fenilefrina, embora o risco com a aplicação tópica ocular seja baixo.
- Betabloqueadores: A fenilefrina pode antagonizar o efeito hipotensor dos betabloqueadores sistêmicos. Embora a absorção sistêmica da fenilefrina seja pequena, a resposta pode ser aumentada em pacientes sensíveis.
- Anestésicos locais: O uso concomitante de outros anestésicos locais pode aumentar o risco de toxicidade sistêmica, embora isso seja raro com a aplicação tópica ocular.
- Sulfonamidas: A tetracaína é um éster do ácido para-aminobenzóico (PABA), um metabólito das sulfonamidas. Teoricamente, pode haver uma reação cruzada em pacientes alérgicos a sulfonamidas, embora isso seja incomum com a aplicação tópica.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia deste colírio anestésico. A aplicação é geralmente feita imediatamente antes do procedimento oftalmológico, visando o efeito anestésico e vasoconstritor durante o tempo necessário para o procedimento. A frequência e o momento da aplicação são determinados pela necessidade clínica e pela duração do efeito desejado, e não por ritmos circadianos.

Mecanismo de Ação:

Este colírio combina dois princípios ativos com mecanismos de ação distintos:

- Cloridrato de Tetracaína: É um anestésico local do tipo éster. Seu mecanismo de ação envolve o bloqueio reversível da condução nervosa ao diminuir a permeabilidade da membrana neuronal aos íons sódio (Na^+). Isso impede a despolarização da membrana e, conseqüentemente, a geração e propagação do potencial de ação nas fibras nervosas sensoriais da córnea e da conjuntiva, resultando em perda da sensibilidade à dor, toque e temperatura na superfície ocular.
- Cloridrato de Fenilefrina: É um agonista seletivo dos receptores alfa-1 adrenérgicos. Sua aplicação tópica ocular causa vasoconstrição dos vasos sanguíneos da conjuntiva e da esclera. Essa vasoconstrição reduz o fluxo sanguíneo para a área, o que pode:
 - Diminuir o sangramento durante procedimentos cirúrgicos ou invasivos na superfície ocular.
 - Reduzir o edema e a congestão conjuntival.
 - Causar midríase (dilatação da pupila) devido à contração do músculo dilatador da pupila.

A combinação desses dois fármacos visa proporcionar anestesia eficaz da superfície ocular para procedimentos, ao mesmo tempo em que minimiza o sangramento e melhora a visualização do campo cirúrgico.

Farmacocinética:

A farmacocinética dos componentes deste colírio após aplicação tópica ocular é caracterizada por:

- Absorção:

- Tetracaína: É rapidamente absorvida pela córnea e conjuntiva. Uma pequena quantidade pode ser absorvida sistemicamente através da mucosa nasal após drenagem pelo ducto nasolacrimal.
- Fenilefrina: É absorvida através da córnea e conjuntiva. A absorção sistêmica também

pode ocorrer, embora geralmente em pequena extensão, especialmente com doses únicas. A absorção sistêmica pode ser aumentada em crianças pequenas e em pacientes com mucosas danificadas.

- Distribuição:

- Tetracaína: Distribui-se localmente nos tecidos oculares. A distribuição sistêmica é limitada devido à rápida metabolização por esterases plasmáticas.
- Fenilefrina: Distribui-se localmente nos tecidos oculares, ligando-se aos receptores alfa-1 adrenérgicos. A distribuição sistêmica é limitada, mas pode ocorrer.

- Metabolismo:

- Tetracaína: É rapidamente hidrolisada por esterases plasmáticas e em outros tecidos, incluindo o fígado. Seus metabólitos são excretados principalmente na urina.
- Fenilefrina: É metabolizada pela monoaminoxidase (MAO) e pela catecol-O-metiltransferase (COMT) no fígado e em outros tecidos. Seus metabólitos são excretados na urina.

- Eliminação:

- Tetracaína: Os metabólitos são eliminados principalmente pela urina. A meia-vida sistêmica é curta.
- Fenilefrina: Os metabólitos são eliminados principalmente pela urina. A meia-vida sistêmica é relativamente curta.

Devido à aplicação tópica e às baixas doses utilizadas, a absorção sistêmica de ambos os componentes é geralmente mínima, limitando os efeitos colaterais sistêmicos e as interações medicamentosas sistêmicas. No entanto, a possibilidade de absorção sistêmica, especialmente com uso repetido ou em populações sensíveis, deve ser considerada.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica deste colírio resulta da ação combinada da tetracaína e da fenilefrina na superfície ocular:

- Tetracaína: Promove anestesia local rápida e eficaz da córnea e da conjuntiva, bloqueando a transmissão da dor e outras sensações. O início da ação é rápido (geralmente dentro de 1 minuto) e a duração do efeito anestésico é moderada (aproximadamente 10-20 minutos), dependendo da concentração e da dose utilizada.
- Fenilefrina: Induz vasoconstrição local, resultando em redução do fluxo sanguíneo na superfície ocular. Isso leva à diminuição do sangramento durante procedimentos, redução do edema conjuntival e midríase. A midríase pode facilitar alguns procedimentos intraoculares, mas também pode causar desconforto visual temporário e aumento da pressão intraocular em pacientes predispostos (ângulo estreito). O efeito vasoconstritor e midríático geralmente dura algumas horas.

A combinação desses efeitos permite a realização de procedimentos oftalmológicos na superfície ocular com maior conforto para o paciente e melhor visualização para o profissional de saúde. A dose e a frequência da aplicação devem ser ajustadas de acordo com o procedimento a ser realizado e a resposta individual do paciente, sempre sob supervisão médica.

3. AGENTES QUE ATUAM NA SECREÇÃO GÁSTRICA

✿ Cimetidina 150 mg/ml

Interações:

A cimetidina possui um perfil de interações medicamentosas significativo, principalmente devido à sua capacidade de inibir várias enzimas do sistema citocromo P450 (CYP):

- Medicamentos metabolizados pelo CYP1A2 (teofilina, cafeína, varfarina): A cimetidina pode inibir o metabolismo desses medicamentos, elevando seus níveis plasmáticos e aumentando o risco de efeitos colaterais e toxicidade. Pode ser necessário ajuste de dose.

- Medicamentos metabolizados pelo CYP2C9 (varfarina, fenitoína): Similarmente ao CYP1A2, a cimetidina pode inibir o metabolismo desses fármacos, aumentando seus níveis e o risco de efeitos adversos. A monitorização do INR (para varfarina) e dos níveis séricos (para fenitoína) é crucial.
 - Medicamentos metabolizados pelo CYP2D6 (antidepressivos tricíclicos, neurolépticos, betabloqueadores, lidocaína): A cimetidina pode inibir o metabolismo desses medicamentos, potencialmente aumentando seus efeitos e o risco de efeitos colaterais. Pode ser necessário ajuste de dose.
 - Medicamentos metabolizados pelo CYP3A4 (benzodiazepínicos, bloqueadores dos canais de cálcio, estatinas): A cimetidina também pode inibir o metabolismo desses fármacos, embora a magnitude da interação possa variar. Cautela e monitorização são recomendadas.
 - Anticoagulantes orais (varfarina): A cimetidina pode aumentar o efeito anticoagulante da varfarina, elevando o risco de sangramento. A monitorização frequente do INR é essencial.
 - Fenitoína: A cimetidina pode aumentar os níveis séricos de fenitoína, aumentando o risco de toxicidade (nistagmo, ataxia, confusão).
 - Teofilina: A cimetidina pode aumentar os níveis séricos de teofilina, elevando o risco de efeitos colaterais (náuseas, vômitos, arritmias, convulsões).
 - Lidocaína: A cimetidina pode aumentar os níveis séricos de lidocaína, aumentando o risco de toxicidade neurológica e cardíaca.
- Propranolol e outros betabloqueadores: A cimetidina pode aumentar os níveis plasmáticos e os efeitos dos betabloqueadores.
- Cetoconazol e itraconazol: A cimetidina pode diminuir a absorção desses antifúngicos azólicos, pois requerem um ambiente ácido para absorção adequada. Recomenda-se administrar a cimetidina pelo menos 2 horas após esses antifúngicos.
 - Metformina: A cimetidina pode aumentar os níveis plasmáticos de metformina, embora a significância clínica dessa interação seja debatida.
 - Bloqueadores neuromusculares (succinilcolina): A cimetidina pode prolongar o bloqueio neuromuscular causado pela succinilcolina.
 - Antidepressivos tricíclicos: A cimetidina pode aumentar os níveis plasmáticos e os efeitos colaterais dos antidepressivos tricíclicos.

Cronofarmacologia:

Estudos sugerem que a secreção de ácido gástrico tende a ser maior durante a noite. Inicialmente, os regimes de dose da cimetidina frequentemente envolviam a administração da dose principal à noite para otimizar a supressão ácida durante o período de maior secreção. No entanto, com o desenvolvimento de antagonistas H₂ de ação mais prolongada (como ranitidina e famotidina) e inibidores da bomba de prótons (IBPs), a cronofarmacologia tornou-se menos um fator determinante na escolha do regime de dose. A administração da cimetidina pode ser feita em horários convenientes, geralmente com as refeições e ao deitar, dependendo da condição a ser tratada e da resposta individual do paciente.

Mecanismo de Ação:

A cimetidina é um antagonista competitivo dos receptores H₂ da histamina, localizados principalmente nas células parietais do estômago. A histamina é um dos principais estímulos para a secreção de ácido clorídrico (HCl) pelas células parietais. Ao bloquear esses receptores H₂, a cimetidina inibe a ação da histamina, resultando em uma redução da secreção de ácido gástrico.

A cimetidina reduz tanto a secreção ácida basal quanto a secreção estimulada por alimentos, cafeína, insulina e pentagastrina. Além da redução da secreção ácida, a cimetidina também pode reduzir a secreção de pepsina (uma enzima proteolítica no estômago) e aumentar o pH gástrico.

Farmacocinética:

- Absorção: A cimetidina é rapidamente absorvida após administração oral, com um

pico de concentração plasmática geralmente atingido em 45 a 90 minutos. A biodisponibilidade é de aproximadamente 60-70% devido ao metabolismo de primeira passagem no fígado. A absorção pode ser ligeiramente retardada pela presença de alimentos, mas a quantidade total absorvida geralmente não é afetada. A administração intravenosa resulta em biodisponibilidade imediata e completa.

- **Distribuição:** A cimetidina é amplamente distribuída nos tecidos do corpo, incluindo o sistema nervoso central (SNC), embora sua penetração na barreira hematoencefálica seja limitada. Liga-se a proteínas plasmáticas em cerca de 13-25%.
- **Metabolismo:** A cimetidina é metabolizada no fígado por enzimas do sistema citocromo P450, incluindo CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4. Uma parte da dose é excretada inalterada na urina.
- **Eliminação:** A principal via de eliminação é a excreção renal, tanto do fármaco inalterado quanto de seus metabólitos. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 2 horas em pacientes com função renal normal, mas pode ser prolongada em pacientes com insuficiência renal, exigindo ajuste de dose.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica da cimetidina está relacionada à sua capacidade de reduzir a secreção de ácido gástrico.

- **Redução da acidez gástrica:** A cimetidina aumenta o pH gástrico e reduz o volume total de secreção ácida. A magnitude da redução da acidez depende da dose administrada.
- **Alívio dos sintomas:** A redução da acidez gástrica promove o alívio dos sintomas associados a condições como úlcera péptica e refluxo gastroesofágico (azia, dor epigástrica).
- **Cicatrização de úlceras:** Ao reduzir a agressão ácida à mucosa gástrica e duodenal, a cimetidina facilita a cicatrização das úlceras.
- **Prevenção de lesões:** A cimetidina pode ser utilizada para prevenir lesões da mucosa gástrica em situações de estresse.

Devido ao seu perfil de interações medicamentosas e à disponibilidade de alternativas com menos interações e maior eficácia (como os IBPs), a cimetidina é menos utilizada na prática clínica atual em comparação com outros antagonistas H₂ e IBPs. No entanto, ainda pode ter um papel em situações específicas ou quando outras opções não são viáveis. A administração intravenosa pode ser utilizada em ambiente hospitalar para tratamento de condições agudas relacionadas ao excesso de ácido gástrico.

4. AGENTES QUE ATUAM NO PARTO

4.1 Agente Uterotônico para Hemorragias

✿ Maleato de Metilergometrina 0,2 mg/mL

Interações:

A metilergometrina pode interagir com diversos medicamentos, principalmente devido aos seus efeitos vasoconstritores e à sua metabolização hepática:

- **Vasoconstritores (simpatomiméticos, outros alcaloides do ergot):** A coadministração pode potencializar os efeitos vasoconstritores, aumentando o risco de hipertensão grave e isquemia. O uso concomitante com outros alcaloides do ergot (como ergotamina) é contraindicado devido ao risco aumentado de ergotismo (vasoconstrição grave e prolongada).
- **Inibidores da CYP3A4 (cetoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, indinavir, nelfinavir):** A metilergometrina é metabolizada principalmente pela CYP3A4. A coadministração desses inibidores pode diminuir seu metabolismo, elevando seus níveis plasmáticos e aumentando o risco de ergotismo (náuseas, vômitos, dor abdominal, hipertensão, convulsões, isquemia). O uso concomitante é geralmente

contraindicado.

- Indutores da CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina, fenitoína): A coadministração pode aumentar o metabolismo da metilergometrina, diminuindo seus níveis plasmáticos e potencialmente reduzindo sua eficácia.
- Bromocriptina: A metilergometrina pode aumentar os efeitos vasoconstritores da bromocriptina.
- Anestésicos gerais (halotano, enflurano): A metilergometrina pode aumentar o risco de hipertensão e arritmias cardíacas quando administrada durante a anestesia geral com esses agentes.
- Anestésicos locais com vasoconstritores: A coadministração pode aumentar o risco de hipertensão.
- Betabloqueadores: A metilergometrina pode aumentar o efeito vasoconstritor dos betabloqueadores não seletivos.
- Nicotina (tabagismo): Pode aumentar o risco de vasoconstrição associada à metilergometrina.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia da metilergometrina. Sua administração é geralmente guiada pela necessidade clínica imediata de controlar a hemorragia pós-parto ou promover a involução uterina, sem considerar os ritmos circadianos. A administração é geralmente feita por via intramuscular ou intravenosa, dependendo da urgência da situação.

Mecanismo de Ação:

A metilergometrina é um agonista semisseletivo dos receptores serotoninérgicos (5-HT_{2A}) e alfa-adrenérgicos, além de possuir atividade agonista parcial nos receptores dopaminérgicos. Seu principal efeito terapêutico no contexto pós-parto é sua potente ação ocitócica direta no músculo liso uterino (miométrio).

- Contração uterina: A metilergometrina causa contrações uterinas fortes, sustentadas e rítmicas. Essas contrações ajudam a comprimir os vasos sanguíneos no local da placenta, controlando o sangramento pós-parto e promovendo a involução uterina.
 - Vasoconstrição: A metilergometrina também possui efeitos vasoconstritores, especialmente nos vasos sanguíneos periféricos. Esse efeito pode contribuir para o controle da hemorragia uterina, mas também é responsável por alguns de seus efeitos colaterais (hipertensão).
 - Efeitos serotoninérgicos e dopaminérgicos: A interação com esses receptores pode contribuir para outros efeitos da metilergometrina, incluindo náuseas e vômitos.
- A metilergometrina é mais eficaz no controle da hemorragia pós-parto quando o útero está bem contraído. Geralmente, é administrada após a expulsão da placenta.

Farmacocinética:

- Absorção: A metilergometrina é rapidamente absorvida após administração intramuscular, com o pico de concentração plasmática atingido em cerca de 30 minutos. A absorção após administração oral é variável e mais lenta, com o pico em 1-2 horas. A administração intravenosa resulta em biodisponibilidade imediata.
- Distribuição: A metilergometrina distribui-se amplamente pelos tecidos. Liga-se significativamente às proteínas plasmáticas.
- Metabolismo: A metilergometrina é extensivamente metabolizada no fígado, principalmente pela enzima CYP3A4, por hidroxilação e N-desmetilação. Vários metabólitos são formados, alguns dos quais possuem atividade farmacológica.
- Eliminação: A metilergometrina e seus metabólitos são eliminados principalmente pela bile nas fezes e, em menor grau, pela urina. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 30 minutos a 3 horas, dependendo da via de administração e de fatores individuais.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica da metilergometrina está relacionada à sua potente ação no músculo liso uterino e seus efeitos vasoconstritores.

- Contração uterina eficaz: A metilergometrina induz contrações uterinas fortes e

tônicas, essenciais para o controle da hemorragia pós-parto e para a involução uterina. A resposta uterina geralmente ocorre rapidamente após a administração intravenosa (dentro de 1 minuto) e em alguns minutos após a administração intramuscular ou oral.

- Controle da hemorragia pós-parto: Ao promover a contração uterina sustentada, a metilergometrina ajuda a comprimir os vasos sanguíneos no local da placenta, reduzindo ou cessando o sangramento excessivo após o parto.
 - Involução uterina: O uso regular da metilergometrina (geralmente por via oral após a fase aguda) pode ajudar a acelerar o retorno do útero ao seu tamanho normal no período pós-parto.
 - Efeitos adversos: Os efeitos vasoconstritores da metilergometrina podem levar a hipertensão, cefaleia e, em casos raros, isquemia. Seus efeitos nos receptores serotoninérgicos e dopaminérgicos podem causar náuseas e vômitos.
- A metilergometrina é um medicamento essencial no manejo do pós-parto, mas seu uso requer cautela devido ao seu potencial para efeitos colaterais cardiovasculares e interações medicamentosas significativas. A escolha da via de administração, dose e frequência dependem da situação clínica e da resposta da paciente, sempre sob supervisão médica.

4.2 Estimulantes da Contração do Útero

✿ Ocitocina 0,5 UI/mL

Interações:

As interações da ocitocina são importantes, especialmente considerando seu uso em situações obstétricas críticas:

- Prostaglandinas (misoprostol, dinoprostona): A administração sequencial de ocitocina após o uso de prostaglandinas para indução do aborto ou do trabalho de parto deve ser feita com cautela. As prostaglandinas já sensibilizam o miométrio, e a ocitocina pode causar contrações uterinas excessivas e potencialmente ruptura uterina. Recomenda-se monitorização cuidadosa da atividade uterina.
- Vasopressores simpaticomiméticos: A ocitocina pode potencializar o efeito pressor de medicamentos simpaticomiméticos, aumentando o risco de hipertensão. Cautela é aconselhada se a administração concomitante for necessária.
- Anestésicos gerais (halotano, enflurano, isoflurano): A ocitocina pode aumentar o risco de hipotensão e arritmias cardíacas quando administrada durante a anestesia geral com esses agentes.
- Cloreto de cálcio: Pode diminuir a resposta uterina à ocitocina.
- Magnésio (sulfato de magnésio para pré-eclâmpsia/eclâmpsia): O magnésio pode antagonizar os efeitos da ocitocina no miométrio, reduzindo a eficácia da ocitocina para induzir ou manter as contrações uterinas. Pode ser necessário aumentar a dose de ocitocina, com cautela para evitar hiperestimulação após a interrupção do magnésio.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia da ocitocina no contexto obstétrico. A administração da ocitocina é guiada pelas necessidades clínicas imediatas relacionadas ao trabalho de parto ou à hemorragia pós-parto, sem considerar os ritmos circadianos. A titulação da dose é baseada na resposta uterina individual da paciente.

Mecanismo de Ação:

A ocitocina exerce seus principais efeitos no sistema reprodutor feminino através da ligação a receptores específicos de ocitocina presentes no miométrio (músculo liso uterino).

Contração uterina: A ligação da ocitocina aos seus receptores no miométrio

desencadeia uma cascata de eventos intracelulares que levam ao aumento da concentração de cálcio intracelular. O aumento do cálcio promove a contração das fibras musculares lisas uterinas. A ocitocina aumenta tanto a frequência quanto a intensidade das contrações uterinas. A sensibilidade do miométrio à ocitocina aumenta significativamente no final da gravidez devido ao aumento do número de receptores de ocitocina.

- **Efeito pós-parto:** Após a expulsão do feto, a ocitocina continua a estimular as contrações uterinas, o que ajuda a comprimir os vasos sanguíneos no local da placenta, minimizando a hemorragia pós-parto. Também auxilia na expulsão da placenta.
- **Reflexo de ejeção do leite:** A ocitocina também desempenha um papel crucial no reflexo de ejeção do leite durante a amamentação. A sucção do bebê no mamilo estimula a liberação de ocitocina pela neuro-hipófise, que então age nas células mioepiteliais ao redor dos alvéolos mamários, causando sua contração e a consequente liberação do leite.
- **Outros efeitos:** A ocitocina também possui efeitos no sistema nervoso central, estando envolvida em comportamentos sociais, ligação emocional e redução da ansiedade.

Farmacocinética:

A farmacocinética da ocitocina varia dependendo da via de administração:

- **Intravenosa (IV):** A administração intravenosa resulta em biodisponibilidade imediata e concentrações plasmáticas previsíveis. O início da ação é rápido, com resposta uterina geralmente observada dentro de 1 minuto.
- **Intramuscular (IM):** A absorção após administração intramuscular é rápida, com pico de concentração plasmática atingido em cerca de 30 minutos. A resposta uterina ocorre em poucos minutos.
- **Subcutânea (SC):** A absorção é mais lenta do que a IV ou IM.
- **Bucal/Nasal:** A absorção por essas vias é errática e menos confiável para uso em situações obstétricas agudas.
- **Ligação proteica:** A ocitocina tem baixa ligação a proteínas plasmáticas.
- **Metabolismo:** A ocitocina é rapidamente metabolizada no fígado e nos rins pela enzima ocitocinase, uma aminopeptidase. Também pode ser degradada pela tripsina e pela quimotripsina.
- **Eliminação:** A ocitocina é rapidamente eliminada do plasma, principalmente pelo metabolismo. Uma pequena quantidade é excretada inalterada na urina. A meia-vida de eliminação é curta, geralmente variando de 1 a 6 minutos.

Devido à sua curta meia-vida, a ocitocina geralmente é administrada por infusão intravenosa contínua com titulação da dose para manter a resposta uterina desejada durante o trabalho de parto.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica da ocitocina está relacionada à sua interação com os receptores de ocitocina no miométrio, resultando em contrações uterinas.

- **Indução e aceleração do trabalho de parto:** A ocitocina estimula contrações uterinas que se assemelham às do trabalho de parto espontâneo, auxiliando na dilatação cervical e na expulsão fetal. A resposta uterina varia significativamente entre as pacientes, sendo influenciada pela paridade, estágio da gravidez e sensibilidade individual aos receptores de ocitocina. A dose deve ser cuidadosamente titulada para evitar hiperestimulação uterina, que pode levar a sofrimento fetal e ruptura uterina.
- **Controle da hemorragia pós-parto:** A ocitocina promove contrações uterinas tônicas e sustentadas após o parto, ajudando a controlar o sangramento excessivo ao comprimir os vasos sanguíneos no local da placenta. Geralmente é administrada imediatamente após a expulsão da placenta.
- **Ejeção do leite:** A ocitocina estimula a contração das células mioepiteliais nas glândulas mamárias, promovendo a liberação do leite em resposta à sucção do bebê.

A administração de ocitocina requer monitorização cuidadosa da frequência, duração e intensidade das contrações uterinas, bem como da frequência cardíaca fetal, para garantir a segurança da mãe e do feto. A dose e a via de administração são ajustadas de acordo com a resposta clínica.

4.3 Prostagenos

✿ Progesterona natural micronizada 200mg capsulas oral ou vaginal

Interações:

As interações da progesterona podem variar dependendo da via de administração (oral ou vaginal) devido às diferentes vias metabólicas envolvidas.

- Indutores enzimáticos (CYP3A4): Medicamentos que aumentam a atividade das enzimas hepáticas CYP3A4 (como rifampicina, carbamazepina, fenitoína, erva de São João) podem aumentar o metabolismo da progesterona, reduzindo seus níveis plasmáticos e sua eficácia, especialmente quando administrada por via oral devido ao metabolismo de primeira passagem.
- Inibidores enzimáticos (CYP3A4): Medicamentos que inibem a atividade das enzimas hepáticas CYP3A4 (como cetoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir) podem diminuir o metabolismo da progesterona, elevando seus níveis plasmáticos e potencialmente aumentando o risco de efeitos colaterais. Essa interação pode ser mais relevante com a administração oral.
- Outros progestagênios ou medicamentos com atividade progestagênica: O uso concomitante pode potencializar os efeitos progestagênicos.
- Estrógenos: A progesterona é frequentemente utilizada em combinação com estrógenos na terapia hormonal (TH). As interações podem ser complexas e dependem do balanço hormonal geral.
- Anticoagulantes (varfarina): A progesterona pode influenciar o efeito dos anticoagulantes, embora a significância clínica dessa interação seja variável e geralmente considerada pequena. A monitorização do INR pode ser prudente.
- Medicamentos para diabetes: A progesterona pode causar alguma resistência à insulina em algumas mulheres, podendo ser necessário ajustar a dose de medicamentos para diabetes.
- Produtos vaginais (uso vaginal): O uso concomitante de outros produtos vaginais, como antifúngicos (clotrimazol, miconazol), pode teoricamente alterar a absorção da progesterona vaginal. Recomenda-se separar as aplicações por algumas horas.
- Álcool: O consumo de álcool pode aumentar a sonolência, um efeito colateral potencial da progesterona, especialmente quando administrada por via oral.

Cronofarmacologia:

Não há dados significativos que estabeleçam uma cronofarmacologia clinicamente relevante para a progesterona natural micronizada. A administração geralmente segue a necessidade clínica e os protocolos de tratamento específicos (por exemplo, em ciclos menstruais simulados, suporte da fase lútea em fertilização in vitro). Para a via oral, a recomendação de tomar à noite está relacionada ao seu potencial efeito sedativo, que pode ser benéfico para algumas indicações e minimizar a sonolência diurna.

Mecanismo de Ação:

A progesterona é um hormônio esteroide natural que desempenha um papel fundamental no sistema reprodutor feminino. Seus principais mecanismos de ação incluem:

- Endométrio: Induz alterações secretoras no endométrio proliferativo causado pelo estrogênio, tornando-o receptivo à implantação do embrião e essencial para a manutenção da gravidez.
- Miométrio: Inibe as contrações uterinas, ajudando a manter a quiescência uterina durante a gravidez.

- **Mamas:** Estimula o desenvolvimento dos lóbulos e alvéolos mamários, preparando as mamas para a lactação.
- **Eixo Hipotálamo-Hipófise:** Em altas doses, pode inibir a liberação de gonadotrofinas (LH e FSH), suprimindo a ovulação.
- **Sistema Nervoso Central:** Possui efeitos neuroativos, podendo contribuir para sedação e alterações de humor. Interage com receptores GABAérgicos.
- **Outros efeitos:** Pode ter efeitos antimineralocorticoides leves.

A progesterona natural micronizada administrada exogenamente visa suplementar ou substituir a progesterona endógena em situações de deficiência ou necessidade terapêutica

Farmacocinética:

A farmacocinética da progesterona natural micronizada varia significativamente dependendo da via de administração:

- Via Oral:

- **Absorção:** A progesterona micronizada é bem absorvida no trato gastrointestinal, mas sofre um extenso metabolismo de primeira passagem no fígado, resultando em baixa biodisponibilidade (cerca de 5-10%). A ingestão com alimentos, especialmente ricos em gordura, pode aumentar a absorção.
- **Distribuição:** Liga-se extensamente às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina e à globulina de ligação a corticosteroides (CBG).
- **Metabolismo:** É rapidamente metabolizada no fígado em vários metabólitos, incluindo a pregnanolona e o pregnanodiol, que são então conjugados com glicuronídeos e sulfatos.
- **Eliminação:** Os metabólitos são excretados principalmente na urina. A meia-vida de eliminação é relativamente curta, geralmente em torno de 5-10 horas

- Via Vaginal:

- **Absorção:** A absorção vaginal é mais direta para o útero, evitando o metabolismo de primeira passagem hepático significativo. Isso resulta em maior biodisponibilidade para o endométrio, com níveis séricos mais baixos em comparação com a via oral para o mesmo efeito uterino.
- **Distribuição:** A distribuição sistêmica é menor em comparação com a via oral, com concentrações mais elevadas no tecido endometrial devido à circulação local.
- **Metabolismo:** O metabolismo sistêmico é reduzido, resultando em menor formação dos metabólitos hepáticos associados aos efeitos colaterais da via oral (como a sedação).
- **Eliminação:** A eliminação ocorre principalmente através do metabolismo e excreção renal dos metabólitos. A meia-vida pode ser mais prolongada ou sustentada em comparação com a via oral, variando de 14 a 50 horas em alguns estudos.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica da progesterona natural micronizada é a mesma, independentemente da via de administração, pois o princípio ativo é idêntico ao hormônio endógeno. No entanto, a intensidade e a duração dos efeitos podem variar devido às diferenças na farmacocinética.

- **Via Oral:** Produz níveis séricos mais elevados de progesterona e seus metabólitos, o que pode levar a efeitos sistêmicos mais pronunciados, como sedação. É eficaz para diversas indicações, incluindo TH e suporte da fase lútea.
- **Via Vaginal:** Promove concentrações mais elevadas de progesterona no endométrio com menor exposição sistêmica, sendo particularmente útil para o suporte da fase lútea em tratamentos de fertilidade, onde se busca um efeito uterino primário com minimização dos efeitos colaterais sistêmicos.

A escolha da via de administração depende da indicação clínica, das necessidades individuais da paciente e do perfil de efeitos colaterais desejado.

5. ANALGÉSICOS E ANTITÉRMICOS

⌘ Dipirona Sódica 500 mg/mL

Interações:

A dipirona pode interagir com alguns medicamentos, principalmente afetando seus níveis ou tendo efeitos aditivos:

- **Metotrexato:** A dipirona pode aumentar os níveis séricos de metotrexato, potencialmente elevando o risco de toxicidade, especialmente em doses elevadas de metotrexato. Recomenda-se cautela e monitoramento dos níveis de metotrexato, se a coadministração for necessária.
- **Ciclosporina:** A dipirona pode reduzir os níveis séricos de ciclosporina, um imunossupressor. Pode ser necessário monitorar os níveis de ciclosporina e ajustar a dose.
- **Lítio:** A dipirona pode aumentar a excreção renal de lítio, possivelmente reduzindo seus níveis plasmáticos e sua eficácia. Recomenda-se monitorar os níveis de lítio se a coadministração for necessária.
- **Ácido acetilsalicílico (AAS):** A dipirona pode reduzir o efeito antiplaquetário do AAS quando administrados concomitantemente. Em pacientes utilizando AAS para proteção cardiovascular, a administração de dipirona deve ser feita com cautela.
- **Clorpromazina:** A coadministração pode levar a hipotermia.
- **Barbitúricos (fenobarbital):** Podem aumentar o metabolismo da dipirona, reduzindo sua eficácia.
- **Álcool:** O consumo de álcool pode ter seus efeitos potencializados pela dipirona.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes que indiquem uma cronofarmacologia significativa para a dipirona em termos de horário ideal de administração para otimizar sua eficácia ou segurança. A dipirona é geralmente administrada conforme a necessidade para alívio da dor ou redução da febre, sem considerar os ritmos circadianos. O início da ação é rápido, independentemente do horário da administração.

Mecanismo de Ação:

O mecanismo de ação exato da dipirona não é completamente compreendido, mas acredita-se que envolva múltiplos mecanismos no sistema nervoso central e periférico:

- **Inibição da ciclo-oxigenase (COX):** A dipirona inibe a atividade das enzimas COX-1 e COX-2, embora de forma mais seletiva para a COX-2 no sistema nervoso central. A inibição da COX reduz a produção de prostaglandinas, que são mediadores da dor, inflamação e febre.
- **Ação no sistema nervoso central:** A dipirona possui efeitos analgésicos que parecem envolver mecanismos centrais, possivelmente através da modulação do sistema opioide endógeno e da inibição da recaptação de noradrenalina e serotonina.
- **Efeito espasmolítico:** A dipirona demonstrou ter um efeito relaxante sobre a musculatura lisa, o que contribui para seu uso no alívio de cólicas. Esse efeito pode estar relacionado à inibição da síntese de prostaglandinas ou a uma ação direta no músculo liso.

Ao contrário de outros AINEs, a dipirona possui um efeito anti-inflamatório relativamente fraco. Seu principal uso é como analgésico e antipirético.

Farmacocinética:

- **Absorção:** A dipirona é rapidamente e completamente absorvida após administração oral ou intramuscular. A formulação intravenosa tem biodisponibilidade imediata.
- **Distribuição:** A dipirona se distribui amplamente pelos tecidos do corpo. Liga-se às proteínas plasmáticas em cerca de 50-60%. Atravessa a barreira placentária e é

excretada no leite materno.

- **Metabolismo:** A dipirona é rapidamente metabolizada no fígado por hidrólise para formar seu principal metabólito ativo, o 4-metilaminoantipirina (4-MAA). O 4-MAA é posteriormente metabolizado a outros metabólitos, incluindo o 4-aminoantipirina (4-AA), que também possui alguma atividade farmacológica.
- **Eliminação:** Os metabólitos da dipirona são eliminados principalmente pela urina. A meia-vida de eliminação do 4-MAA é de aproximadamente 2-3 horas, enquanto a da dipirona em si é muito mais curta.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica da dipirona está relacionada aos seus efeitos analgésicos, antipiréticos e espasmolíticos.

- **Analgesia:** A dipirona proporciona alívio da dor de intensidade leve a moderada, atuando tanto periféricamente (inibição da COX) quanto centralmente.
- **Antipirese:** A dipirona reduz a febre atuando no centro termorregulador do hipotálamo, aumentando a perda de calor através da vasodilatação periférica e da sudorese.
- **Espasmólise:** A dipirona relaxa a musculatura lisa, aliviando cólicas abdominais e outras dores espásticas.

A dipirona é conhecida por seu rápido início de ação e boa eficácia no alívio da dor e da febre. No entanto, seu uso é restrito em alguns países devido ao risco raro, mas grave, de agranulocitose (diminuição severa dos glóbulos brancos). No Brasil, a dipirona é amplamente utilizada, mas a ocorrência de agranulocitose requer atenção e monitoramento em caso de sintomas sugestivos (febre, dor de garganta, inflamação).

6. ANALGÉSICOS OPIOIDES

⌘ Citrato de Fentanila 0,0785 mg/ mL - Equivalente a 0,05 mg/mL de Fentanila base

Interações:

O fentanila pode interagir com diversos medicamentos, principalmente devido aos seus efeitos depressores do sistema nervoso central e ao seu metabolismo hepático:

- **Outros depressores do SNC** (opioides, benzodiazepínicos, barbitúricos, álcool, anestésicos gerais, fenotiazínicos, sedativos-hipnóticos, relaxantes musculares): A coadministração pode potencializar os efeitos depressores do SNC, incluindo depressão respiratória, sedação profunda, coma e hipotensão. Pode ser necessário reduzir a dose de um ou ambos os agentes.
- **Inibidores da CYP3A4** (cetoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, amiodarona, diltiazem, verapamil): O fentanila é metabolizado principalmente pela CYP3A4. A coadministração desses inibidores pode diminuir o metabolismo do fentanila, elevando seus níveis plasmáticos e aumentando o risco de efeitos colaterais graves, incluindo depressão respiratória e sedação prolongada. O uso concomitante requer cautela e pode exigir redução da dose de fentanila.
- **Indutores da CYP3A4** (rifampicina, carbamazepina, fenitoína, erva de São João): A coadministração pode aumentar o metabolismo do fentanila, diminuindo seus níveis plasmáticos e potencialmente reduzindo sua eficácia analgésica. Pode ser necessário aumentar a dose de fentanila.
- **Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs)** (tranilcipromina, fenelzina, isocarboxazida, selegilina): A coadministração pode resultar em reações imprevisíveis e potencialmente graves, incluindo síndrome serotoninérgica (agitação, confusão, taquicardia, hipertensão, rigidez muscular, hipertermia). Geralmente, o uso concomitante é contraindicado e um período de washout é necessário antes ou depois do uso de IMAOs.

- Antagonistas opioides (naloxona, naltrexona): A coadministração pode reverter os efeitos analgésicos do fentanila e precipitar síndrome de abstinência em pacientes dependentes de opioides.
- Antidepressivos serotoninérgicos (ISRSs, IRSNs, tricíclicos): A coadministração pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica, especialmente em doses elevadas. Recomenda-se cautela e monitorização dos sinais e sintomas.
- Medicamentos que afetam o sistema serotoninérgico (triptanos, linezolida): A coadministração pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica.
- Diuréticos: O fentanila pode causar retenção urinária, o que pode diminuir a eficácia dos diuréticos.
- Anticolinérgicos: A coadministração pode aumentar o risco de efeitos colaterais anticolinérgicos, como constipação e retenção urinária.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes que indiquem uma cronofarmacologia significativa para o fentanila em termos de horário ideal de administração para otimizar sua eficácia ou segurança. O fentanila é geralmente administrado conforme a necessidade para alívio da dor ou como parte de um protocolo anestésico, sem considerar os ritmos circadianos. A via de administração (intravenosa, intramuscular, transdérmica, transmucosa) influencia significativamente o início e a duração da ação.

Mecanismo de Ação:

O fentanila é um agonista opioide puro que se liga aos receptores opioides, principalmente o receptor mu (μ), no sistema nervoso central (cérebro e medula espinhal) e em outros tecidos do corpo.

- Analgesia: A ativação dos receptores mu pelos opioides resulta na inibição da transmissão da dor. Isso ocorre através de vários mecanismos, incluindo a redução da liberação de neurotransmissores excitatórios (como a substância P) nos neurônios sensoriais primários e a inibição da atividade neuronal nas vias da dor ascendentes no sistema nervoso central.
- Depressão respiratória: A ativação dos receptores mu no tronco encefálico deprime o centro respiratório, resultando em diminuição da frequência respiratória e do volume corrente. Este é um efeito colateral significativo dos opioides.
- Euforia: A ativação dos receptores mu nas vias de recompensa do cérebro pode produzir sensações de euforia e bem-estar, contribuindo para o potencial de abuso dos opioides.
- Outros efeitos: A ativação dos receptores opioides também pode causar miose (constrição pupilar), náuseas, vômitos, constipação, retenção urinária e bradicardia. O fentanila é consideravelmente mais potente que a morfina (aproximadamente 50 a 100 vezes mais potente), o que significa que doses menores são necessárias para produzir efeitos analgésicos equivalentes.

Farmacocinética:

A farmacocinética do fentanila varia significativamente dependendo da via de administração:

- Intravenosa (IV): A administração IV resulta em biodisponibilidade imediata e concentrações plasmáticas rápidas e previsíveis. O início da ação é muito rápido (dentro de minutos) e a duração do efeito é relativamente curta (30-60 minutos após dose única).
- Intramuscular (IM): A absorção após administração IM é rápida, com pico de concentração plasmática geralmente atingido em 5-15 minutos. A duração do efeito é semelhante à da via IV.
- Transdérmica (adesivo): A absorção através da pele é lenta e gradual, levando a um início de ação prolongado (várias horas) e uma duração do efeito prolongada (até 72 horas). É utilizada para o manejo da dor crônica.
- Transmucosa (oral transmucosa, sublingual, intranasal): A absorção através das mucosas é rápida, com início de ação em minutos e duração intermediária. Utilizada

para dor irruptiva.

- **Distribuição:** O fentanila é altamente lipossolúvel e se distribui rapidamente para o cérebro e outros tecidos. Possui alta ligação a proteínas plasmáticas (cerca de 80-85%), principalmente à alfa-1 glicoproteína ácida.
- **Metabolismo:** O fentanila é extensivamente metabolizado no fígado pela enzima CYP3A4 através de N-desalquilação e hidroxilação. O norfentanila é o principal metabólito inativo.
- **Eliminação:** Os metabólitos do fentanila são excretados principalmente na urina. Uma pequena quantidade é excretada nas fezes. A meia-vida de eliminação do fentanila é variável, geralmente entre 2 a 4 horas após administração IV, mas pode ser mais longa com infusões prolongadas ou em pacientes com disfunção hepática ou renal. A meia-vida do fentanila transdérmico é significativamente mais longa devido à liberação contínua do adesivo.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica do fentanila está relacionada à sua potente ligação aos receptores opioides, resultando em analgesia, depressão respiratória e outros efeitos típicos dos opioides.

- **Analgesia potente:** O fentanila proporciona alívio rápido e eficaz da dor aguda e crônica, dependendo da via de administração. Sua alta potência requer titulação cuidadosa da dose para evitar efeitos colaterais.
- **Anestesia:** O fentanila é frequentemente utilizado em anestesia geral e regional devido à sua capacidade de produzir analgesia profunda e suprimir a resposta ao estresse cirúrgico.
- **Depressão respiratória dose-dependente:** A depressão respiratória é um efeito colateral significativo e potencialmente fatal do fentanila. A monitorização da função respiratória é essencial.
- **Risco de dependência e abuso:** Como outros opioides, o fentanila possui potencial para causar dependência física e psicológica, bem como abuso. Devido à sua potência e ao risco de efeitos colaterais graves, o fentanila deve ser administrado por profissionais de saúde treinados e com monitorização adequada do paciente. A escolha da via de administração e da dose depende da intensidade da dor, da condição clínica do paciente e da necessidade de analgesia de curta ou longa duração.

✿ Cloridrato de Tramadol 50 mg/mL

Interações:

O tramadol possui um perfil de interações complexo devido ao seu mecanismo de ação dual e ao seu metabolismo hepático:

- **Outros depressores do SNC (opióides, benzodiazepínicos, barbitúricos, álcool, anestésicos gerais, fenotiazínicos, sedativos-hipnóticos, relaxantes musculares):** A coadministração pode potencializar os efeitos depressores do SNC, incluindo depressão respiratória, sedação profunda, coma e hipotensão. Pode ser necessário reduzir a dose de um ou ambos os agentes.
- **Inibidores da recaptação de serotonina (ISRSs) e inibidores da recaptação de noradrenalina (IRSNs):** O tramadol inibe a recaptação de serotonina e noradrenalina. A coadministração pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica (agitação, confusão, taquicardia, hipertensão, rigidez muscular, hipertermia). Cautela e monitorização são recomendadas.
- **Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) (tranilcipromina, fenelzina, isocarboxazida, selegilina):** A coadministração pode resultar em reações imprevisíveis e potencialmente graves, incluindo síndrome serotoninérgica e toxicidade do SNC (convulsões). Geralmente, o uso concomitante é contraindicado e um período de washout é necessário antes ou depois do uso de IMAOs.

- Carbamazepina: A carbamazepina, um indutor enzimático, pode aumentar o metabolismo do tramadol, diminuindo seus níveis plasmáticos e potencialmente reduzindo sua eficácia analgésica. Pode ser necessário aumentar a dose de tramadol.
- Inibidores da CYP2D6 (fluoxetina, paroxetina, quinidina): O tramadol é parcialmente metabolizado pela CYP2D6 para seu metabólito ativo, o O-desmetiltramadol (M1), que possui maior afinidade pelo receptor opioide μ . A coadministração desses inibidores pode reduzir a formação do M1, potencialmente diminuindo a eficácia analgésica do tramadol em alguns pacientes (metabolizadores rápidos do CYP2D6 podem ser mais afetados).
- Inibidores da CYP3A4 (cetoconazol, eritromicina, ritonavir): O tramadol também é metabolizado pela CYP3A4. A coadministração desses inibidores pode aumentar os níveis plasmáticos de tramadol e aumentar o risco de efeitos colaterais, incluindo depressão respiratória e convulsões.
- Varfarina: A coadministração pode aumentar o efeito anticoagulante da varfarina. A monitorização do INR (Índice Internacional Normalizado) é recomendada.
- Ondansetrona: O tramadol pode diminuir o efeito antiemético da ondansetrona.
- Álcool: O consumo de álcool pode potencializar os efeitos depressores do SNC do tramadol.
- Outros opióides: A coadministração pode aumentar o risco de efeitos colaterais opióides, incluindo depressão respiratória e constipação.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes que indiquem uma cronofarmacologia significativa para o tramadol em termos de horário ideal de administração para otimizar sua eficácia ou segurança. O tramadol é geralmente administrado conforme a necessidade para alívio da dor, com intervalos regulares para manter o efeito analgésico. A velocidade de absorção pode variar ligeiramente dependendo da formulação (liberação imediata vs. liberação prolongada), mas o horário da administração em si não é um fator crítico baseado em ritmos circadianos.

Mecanismo de Ação:

O tramadol possui um mecanismo de ação dual, contribuindo para seu efeito analgésico:

- Agonista opioide fraco: O tramadol e seu metabólito ativo, o O-desmetiltramadol (M1), ligam-se ao receptor opioide μ (μ) no sistema nervoso central, inibindo as vias da dor ascendentes, embora com menor afinidade em comparação com opióides mais potentes como a morfina.
- Inibição da recaptação de neurotransmissores: O tramadol inibe a recaptação da serotonina e da noradrenalina nas sinapses neuronais. Ao aumentar a disponibilidade desses neurotransmissores nas vias descendentes de controle da dor na medula espinhal, o tramadol pode modular a percepção da dor.

A combinação desses dois mecanismos contribui para o efeito analgésico do tramadol, que é considerado de intensidade moderada.

Farmacocinética:

- Absorção: O tramadol é rapidamente e quase completamente absorvido após administração oral. A biodisponibilidade é de aproximadamente 75% devido ao metabolismo de primeira passagem no fígado. A administração intramuscular também resulta em boa absorção.
- Distribuição: O tramadol distribui-se amplamente pelos tecidos do corpo. Liga-se às proteínas plasmáticas em cerca de 20%. Atravessa a barreira placentária e é excretado no leite materno.
- Metabolismo: O tramadol é extensivamente metabolizado no fígado por enzimas do sistema citocromo P450. A principal via metabólica envolve a O-desmetilação pela CYP2D6 para formar o metabólito ativo M1 (O-desmetiltramadol), que possui maior afinidade pelo receptor opioide μ . Outras vias incluem a N-desmetilação pela CYP3A4 para formar o metabólito inativo N-desmetiltramadol (M2), e a conjugação com ácido glucurônico.

- **Eliminação:** Os metabólitos do tramadol são eliminados principalmente pela urina. A meia-vida de eliminação do tramadol é de aproximadamente 6 horas, enquanto a do M1 é ligeiramente mais longa, cerca de 7 horas. A eliminação pode ser afetada pela função renal e hepática.

A variabilidade interindividual na resposta ao tramadol pode ser significativa e está relacionada a fatores genéticos (polimorfismos no gene CYP2D6), interações medicamentosas e fatores clínicos. Pacientes que são metabolizadores lentos do CYP2D6 podem ter uma menor formação do metabólito ativo M1 e, consequentemente, uma resposta analgésica reduzida.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica do tramadol está relacionada à sua ação nos receptores opioides e à inibição da recaptação de neurotransmissores.

- **Analgesia:** O tramadol proporciona alívio da dor moderada a severa. Sua eficácia pode variar entre os pacientes devido ao metabolismo e à sensibilidade individual aos seus mecanismos de ação.
- **Efeitos no humor e ansiedade:** A inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina pode contribuir para efeitos no humor e na ansiedade em alguns pacientes, embora o tramadol não seja primariamente indicado para essas condições.
- **Menor risco de depressão respiratória e constipação:** Em comparação com opioides mais potentes, o tramadol geralmente está associado a um menor risco de depressão respiratória e constipação, embora esses efeitos ainda possam ocorrer, especialmente em doses elevadas ou em combinação com outros depressores do SNC.
- **Potencial para síndrome de abstinência:** A descontinuação abrupta do tramadol pode levar a sintomas de abstinência, incluindo ansiedade, agitação, insônia, sudorese, náuseas e vômitos, devido aos seus mecanismos de ação opioide e serotoninérgico/noradrenérgico.

O tramadol é uma opção analgésica útil para muitos pacientes, mas seu uso requer cautela devido ao seu potencial para interações medicamentosas e efeitos colaterais, incluindo o risco de síndrome serotoninérgica e convulsões, especialmente em doses elevadas ou em pacientes predispostos. A dose e a duração do tratamento devem ser individualizadas e monitoradas pelo médico.

✿ Morfina 10 mg/mL

Interações

A morfina pode interagir com diversos medicamentos, principalmente devido aos seus efeitos depressores do sistema nervoso central e ao seu metabolismo hepático:

- **Outros depressores do SNC (outros opioides, benzodiazepínicos, barbitúricos, álcool, anestésicos gerais, fenotiazínicos, sedativos-hipnóticos, relaxantes musculares):** A coadministração pode potencializar os efeitos depressores do SNC, incluindo depressão respiratória, sedação profunda, coma e hipotensão. Pode ser necessário reduzir a dose de um ou ambos os agentes.
- **Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) (tranilcipromina, fenelzina, isocarboxazida, selegilina):** A coadministração pode resultar em reações imprevisíveis e potencialmente graves, incluindo síndrome serotoninérgica, excitação ou depressão do SNC. Geralmente, o uso concomitante é contraindicado e um período de washout é necessário antes ou depois do uso de IMAOs.
- **Antidepressivos tricíclicos (ADTs):** A coadministração pode aumentar os efeitos depressores do SNC e os efeitos anticolinérgicos da morfina.
- **Inibidores da CYP2D6 (fluoxetina, paroxetina, quinidina):** A morfina é parcialmente metabolizada pela CYP2D6 para seu metabólito ativo, a morfina-6-glicuronídeo (M6G), que possui atividade analgésica significativa. A coadministração desses inibidores pode alterar a formação do M6G, potencialmente afetando a eficácia analgésica da

morfina em alguns pacientes (metabolizadores rápidos do CYP2D6 podem ser mais afetados).

- Indutores da CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina, fenitoína): A morfina também é metabolizada pela CYP3A4. A coadministração desses indutores pode aumentar o metabolismo da morfina, diminuindo seus níveis plasmáticos e potencialmente reduzindo sua eficácia.

- Antagonistas opioides (naloxona, naltrexona): A coadministração reverte os efeitos analgésicos da morfina e pode precipitar síndrome de abstinência em pacientes dependentes de opioides.

- Anticolinérgicos (atropina, escopolamina): A coadministração pode aumentar o risco de efeitos colaterais anticolinérgicos, como constipação e retenção urinária.

- Diuréticos: A morfina pode causar retenção urinária, o que pode diminuir a eficácia dos diuréticos.

- Anti-hipertensivos: A morfina pode potencializar o efeito hipotensor de alguns anti-hipertensivos.

- Cimetidina: Pode inibir o metabolismo da morfina, aumentando seus níveis plasmáticos e o risco de efeitos colaterais.

Cronofarmacologia:

Estudos sugerem que a sensibilidade à dor pode variar ao longo do dia, com uma tendência a ser menor durante a noite. No entanto, não há uma cronofarmacologia clinicamente estabelecida que dite um horário específico para a administração da morfina. A administração da morfina é geralmente guiada pela necessidade de alívio da dor, com intervalos regulares para manter o efeito analgésico em casos de dor crônica ou conforme a necessidade em casos de dor aguda. A formulação (liberação imediata vs. liberação controlada) influencia a frequência da administração, mas não o horário específico baseado em ritmos circadianos.

Mecanismo de Ação:

A morfina é um agonista opioide puro que se liga aos receptores opioides, principalmente o receptor mu (μ), no sistema nervoso central (cérebro e medula espinhal) e em outros tecidos do corpo.

- Analgesia: A ativação dos receptores mu pelos opioides resulta na inibição da transmissão da dor. Isso ocorre através de vários mecanismos, incluindo a redução da liberação de neurotransmissores excitatórios (como a substância P) nos neurônios sensoriais primários e a inibição da atividade neuronal nas vias da dor ascendentes no sistema nervoso central.

- Depressão respiratória: A ativação dos receptores mu no tronco encefálico deprime o centro respiratório, resultando em diminuição da frequência respiratória e do volume corrente. Este é um efeito colateral significativo dos opioides.

- Euforia: A ativação dos receptores mu nas vias de recompensa do cérebro pode produzir sensações de euforia e bem-estar, contribuindo para o potencial de abuso dos opioides.

- Outros efeitos: A ativação dos receptores opioides também pode causar miose (constrição pupilar), náuseas, vômitos, constipação (devido à redução da motilidade intestinal), retenção urinária (devido ao aumento do tônus do esfíncter da bexiga) e prurido (liberação de histamina).

Farmacocinética:

- Absorção: A morfina é bem absorvida após administração intramuscular e subcutânea. A absorção oral é variável e sofre um significativo metabolismo de primeira passagem no fígado, resultando em biodisponibilidade de aproximadamente 30-50%. A formulação intravenosa tem biodisponibilidade imediata e completa.

- Distribuição: A morfina distribui-se amplamente pelos tecidos do corpo. Liga-se às proteínas plasmáticas em cerca de 30-40%. Atravessa a barreira hematoencefálica, embora sua lipossolubilidade seja menor que a de outros opioides como o fentanila. Atravessa a barreira placentária e é excretada no leite materno.

- Metabolismo: A morfina é metabolizada principalmente no fígado por glicuronidação,

formando dois metabólitos principais: a morfina-6-glicuronídeo (M6G), que possui atividade analgésica potente, e a morfina-3-glicuronídeo (M3G), que não possui atividade analgésica significativa e pode contribuir para alguns efeitos colaterais, como a neuroexcitação.

- **Eliminação:** Os metabólitos da morfina são eliminados principalmente pela urina. Uma pequena quantidade é excretada nas fezes. A meia-vida de eliminação da morfina é de aproximadamente 2-4 horas em adultos com função renal e hepática normais, mas pode ser prolongada em pacientes com disfunção desses órgãos.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica da morfina está relacionada à sua potente ligação aos receptores opioides, resultando em analgesia e outros efeitos típicos dos opioides.

- **Analgesia potente:** A morfina é eficaz no alívio da dor aguda e crônica de intensidade moderada a severa. A dose deve ser individualizada de acordo com a intensidade da dor e a resposta do paciente.

- **Depressão respiratória dose-dependente:** A depressão respiratória é um efeito colateral significativo e potencialmente fatal da morfina. A monitorização da frequência e profundidade da respiração é essencial.

- **Efeitos gastrointestinais:** A constipação é um efeito colateral comum e persistente da morfina, devido à redução da motilidade intestinal.

- **Náuseas e vômitos:** Podem ocorrer, especialmente no início do tratamento.

- **Risco de dependência e abuso:** Como outros opioides, a morfina possui potencial para causar dependência física e psicológica, bem como abuso.

A morfina é um medicamento essencial no manejo da dor, mas seu uso requer cautela devido ao potencial de efeitos colaterais e ao risco de dependência. A escolha da via de administração e da dose depende da intensidade da dor, da condição clínica do paciente e da necessidade de analgesia de curta ou longa duração. Formulações de liberação controlada estão disponíveis para o manejo da dor crônica, permitindo intervalos de dose mais longos.

7. ANESTÉSICOS

✿ Cloridrato de Lidocaína 20 mg/mL

Interações:

A lidocaína pode interagir com diversos medicamentos, principalmente afetando seus níveis plasmáticos ou tendo efeitos aditivos

- **Outros anestésicos locais:** A coadministração pode resultar em efeitos tóxicos aditivos no sistema nervoso central e cardiovascular. A dose total de anestésico local deve ser cuidadosamente monitorada.

- **Antiarrítmicos da classe Ib (mexiletina, tocainida):** A coadministração pode aumentar o risco de efeitos colaterais cardíacos e neurológicos devido a efeitos farmacológicos semelhantes.

- **Betabloqueadores:** Podem diminuir o clearance da lidocaína, aumentando seus níveis plasmáticos e o risco de toxicidade.

- **Cimetidina:** Pode inibir o metabolismo hepático da lidocaína (CYP1A2 e CYP3A4), elevando seus níveis plasmáticos e o risco de efeitos colaterais.

- **Fenitoína:** O uso crônico de fenitoína pode aumentar o clearance da lidocaína, reduzindo seus níveis plasmáticos e sua eficácia. A lidocaína também pode aumentar os níveis de fenitoína em alguns pacientes.

- **Procainamida:** A coadministração pode resultar em efeitos tóxicos aditivos no sistema nervoso central e cardiovascular.

- **Succinilcolina:** A lidocaína pode prolongar o bloqueio neuromuscular causado pela succinilcolina.

- **Inibidores da CYP1A2 (fluvoxamina):** Podem inibir o metabolismo da lidocaína, aumentando seus níveis plasmáticos.

- **Inibidores da CYP3A4 (cetoconazol, eritromicina, ritonavir):** Podem inibir o

metabolismo da lidocaína, aumentando seus níveis plasmáticos.

- Indutores da CYP1A2 e CYP3A4 (rifampicina, barbitúricos): Podem aumentar o metabolismo da lidocaína, diminuindo seus níveis plasmáticos e sua eficácia.
- Vasoconstritores (epinefrina, norepinefrina): Frequentemente coadministrados com a lidocaína para prolongar a duração da anestesia local e reduzir a absorção sistêmica da lidocaína, diminuindo o risco de toxicidade sistêmica, mas podem aumentar o risco de efeitos colaterais cardiovasculares.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia da lidocaína em termos de horário ideal de administração para otimizar sua eficácia ou segurança como anestésico local. A administração é geralmente guiada pela necessidade clínica imediata de anestesia para um procedimento específico.

No entanto, como antiarrítmico, alguns estudos sugerem variações circadianas na incidência de arritmias cardíacas e na resposta a medicamentos antiarrítmicos. Apesar disso, as diretrizes de tratamento com lidocaína para arritmias agudas geralmente se baseiam na necessidade imediata de suprimir a arritmia, com infusões contínuas ajustadas pela resposta e tolerabilidade do paciente, independentemente do horário do dia.

Mecanismo de Ação:

A lidocaína exerce seus efeitos anestésicos locais e antiarrítmicos através do bloqueio dos canais de sódio (Na^+) voltagem-dependentes nas membranas neuronais e nas células musculares cardíacas.

- Anestesia Local: Ao bloquear os canais de sódio nas fibras nervosas sensoriais, a lidocaína impede a despolarização da membrana e, conseqüentemente, a geração e propagação do potencial de ação. Isso resulta na inibição da condução nervosa, levando à perda da sensibilidade à dor, toque e temperatura na área inervada pelos nervos bloqueados. A lidocaína bloqueia preferencialmente as fibras nervosas de menor diâmetro e não mielinizadas (responsáveis pela dor).
- Antiarrítmico (Classe Ib): No coração, a lidocaína bloqueia os canais de sódio de forma rápida e transitória, principalmente em células despolarizadas ou com atividade elétrica anormal. Isso leva a:
 - Diminuição do automatismo em focos ventriculares anormais.
 - Aumento do período refratário efetivo e diminuição da duração do potencial de ação nos ventrículos.
 - Supressão de arritmias ventriculares, especialmente aquelas associadas à isquemia miocárdica.

Farmacocinética:

A farmacocinética da lidocaína varia dependendo da via de administração:

- Intravenosa (IV): A administração IV resulta em biodisponibilidade imediata e concentrações plasmáticas rápidas e previsíveis. Utilizada principalmente para o tratamento de arritmias ventriculares agudas.
- Intramuscular (IM): A absorção após administração IM é rápida e completa. Utilizada para anestesia local ou quando a via IV não é acessível.
- Subcutânea (SC): A absorção é mais lenta do que a IM ou IV. Utilizada para infiltração local.
- Tópica: A absorção através da pele intacta é limitada, mas pode ser aumentada em pele danificada ou com o uso de formulações oclusivas.
- Distribuição: A lidocaína distribui-se rapidamente para os tecidos, incluindo o sistema nervoso central e o coração. Possui ligação proteica moderada (cerca de 60-80%), principalmente à alfa-1 glicoproteína ácida (AAG). A concentração de AAG pode influenciar a fração livre da lidocaína no plasma e, conseqüentemente, seus efeitos.
- Metabolismo: A lidocaína é rapidamente metabolizada no fígado por enzimas do sistema citocromo P450 (principalmente CYP1A2 e CYP3A4) através de N-desalquilação, hidroxilação e hidrólise. Seus principais metabólitos são a monoetilglicina xilidida (MEGX) e a glicina xilidida (GX), que possuem alguma atividade

farmacológica, mas são menos potentes que a lidocaína.

- **Eliminação:** Os metabólitos da lidocaína são excretados principalmente na urina. A meia-vida de eliminação da lidocaína é de aproximadamente 1,5 a 2 horas em adultos com função hepática e renal normais, mas pode ser prolongada em pacientes com disfunção desses órgãos ou em neonatos.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica da lidocaína está relacionada ao seu bloqueio dos canais de sódio, resultando em anestesia local e efeitos antiarrítmicos.

- **Anestesia Local:** A lidocaína proporciona anestesia local de início rápido e duração intermediária. A adição de um vasoconstritor (como a epinefrina) prolonga a duração do efeito anestésico ao reduzir a absorção sistêmica da lidocaína.
- **Supressão de Arritmias Ventriculares:** A lidocaína é eficaz na supressão de arritmias ventriculares, especialmente aquelas associadas à isquemia miocárdica. Ela diminui o automatismo ventricular e aumenta o limiar de fibrilação ventricular.
- **no SNC:** Em concentrações plasmáticas elevadas (devido a superdosagem ou absorção sistêmica excessiva), a lidocaína pode causar efeitos tóxicos no sistema nervoso central, incluindo tontura, parestesias, agitação, convulsões e depressão respiratória.
- **Efeitos Cardiovasculares:** Em concentrações plasmáticas muito elevadas, a lidocaína pode causar efeitos cardiovasculares adversos, como hipotensão, bradicardia e parada cardíaca.

A dose e a via de administração da lidocaína dependem da finalidade do uso (anestesia local ou tratamento de arritmias), da área a ser anestesiada, da condição clínica do paciente e da resposta individual. A monitorização cardíaca e respiratória é essencial quando a lidocaína é utilizada para o tratamento de arritmias ou em grandes doses para anestesia regional.

✿ **Cloridrato de Bupivacaína + Glicose 5+80 mg/ml**

Interações:

O cloridrato de bupivacaína deve ser usado com precaução em pacientes que estejam recebendo outros anestésicos locais ou agentes estruturalmente relacionados, pois os efeitos tóxicos podem ser aditivos.

Outras interações a serem consideradas:

- **Outros anestésicos locais:** O uso concomitante pode levar a efeitos tóxicos aditivos no sistema nervoso central e cardiovascular.
- **Depressores do SNC (opioides, sedativos):** Podem potencializar os efeitos depressores no sistema nervoso central.
- **Vasopressores:** Podem elevar a pressão arterial quando administrados concomitantemente, especialmente se a bupivacaína causar bloqueio simpático extenso.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia específica desta combinação de bupivacaína e glicose. A administração é determinada pela necessidade do procedimento cirúrgico e pelas características do paciente, sem correlação conhecida com ritmos circadianos.

Mecanismo de Ação:

- **Cloridrato de Bupivacaína:** É um anestésico local do tipo amida. Ele age bloqueando reversivelmente a propagação dos impulsos nervosos ao impedir o influxo de íons sódio através das membranas das fibras nervosas. Isso impede a despolarização da membrana nervosa e, conseqüentemente, o bloqueio da condução do estímulo nervoso, resultando em perda de sensibilidade à dor e bloqueio motor na área inervada pelos nervos afetados.

- **Glicose:** Na formulação para raquianestesia, a glicose é adicionada para tornar a solução hiperbárica (mais densa que o líquido cefalorraquidiano). Após a injeção no espaço subaracnóideo, a solução hiperbárica tende a se mover caudalmente ou cefalicamente dependendo da posição do paciente, permitindo controlar a extensão do bloqueio anestésico. A glicose em si não possui efeito anestésico direto significativo no contexto da raquianestesia, sua função é puramente física para modificar a densidade da solução.

Farmacocinética:

- **Absorção:** A bupivacaína é rapidamente absorvida para a circulação sistêmica a partir do local da injeção intratecal. A taxa de absorção depende de fatores como a vascularização da área, a dose total administrada e a presença de vasoconstritores (que não estão presentes nesta formulação com glicose).
- **Distribuição:** A bupivacaína distribui-se para todos os tecidos do corpo. Atravessa a barreira placentária. A ligação a proteínas plasmáticas é alta (aproximadamente 95%), principalmente à alfa-1-glicoproteína ácida. A concentração de glicose na solução é primariamente para manipulação da densidade e é rapidamente distribuída e metabolizada pelo organismo após absorção sistêmica.
- **Metabolismo:** A bupivacaína é metabolizada no fígado por enzimas do sistema citocromo P450 (CYP1A2 e CYP3A4) através de desalquilação, hidroxilação e conjugação.
- **Eliminação:** A eliminação da bupivacaína ocorre principalmente por excreção renal dos metabólitos. Apenas uma pequena quantidade da droga inalterada é excretada na urina. A meia-vida de eliminação da bupivacaína em adultos é de aproximadamente 1,5 a 5 horas. A glicose absorvida é metabolizada pelas vias metabólicas normais da glicose.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica desta combinação está relacionada principalmente ao efeito anestésico local da bupivacaína e ao posicionamento do bloqueio facilitado pela hiperbaricidade da glicose:

- **Bloqueio Sensorial e Motor:** A bupivacaína promove um bloqueio sensorial (alívio da dor) e motor (paralisia muscular) na área inervada pelos nervos espinhais bloqueados. A formulação hiperbárica com glicose permite um bloqueio mais previsível e direcionado dependendo da posição do paciente durante e imediatamente após a injeção.
- **Início e Duração da Ação:** A bupivacaína tem um início de ação relativamente rápido quando administrada por via intratecal. A duração do bloqueio anestésico é intermediária a longa, dependendo da dose e da concentração utilizada. A adição de glicose não altera significativamente o início ou a duração da ação anestésica da bupivacaína, mas influencia a sua distribuição no espaço subaracnóideo. É importante notar que a administração desta formulação deve ser realizada por profissionais de saúde experientes em técnicas de anestesia regional, com monitorização adequada do paciente para detectar e tratar quaisquer reações adversas.

8. ANTÍDOTOS

☼ Carvão Vegetal Ativado 500 mg & 250mg

Interações:

O carvão ativado possui um alto potencial de interação com diversos medicamentos, devido à sua capacidade de adsorver substâncias no trato gastrointestinal, reduzindo sua absorção sistêmica:

- **Redução da absorção de outros medicamentos:** O carvão ativado pode adsorver uma ampla variedade de fármacos, diminuindo significativamente sua

biodisponibilidade e, conseqüentemente, sua eficácia terapêutica. Essa interação é mais pronunciada quando o carvão é administrado dentro de poucas horas após a ingestão do outro medicamento. Exemplos de medicamentos cuja absorção pode ser reduzida pelo carvão ativado incluem:

- Analgésicos: Paracetamol, salicilatos (AAS)
- Antibióticos: Penicilinas, tetraciclínas, quinolonas, macrolídeos
- Antidepressivos: Tricíclicos, ISRSs
- Anticonvulsivantes: Fenitoína, carbamazepina
- Anticoagulantes: Varfarina
- Digitálicos: Digoxina
- Lítio
- Hipoglicemiantes orais
- Contraceptivos orais: Pode reduzir a eficácia se administrado pouco tempo após a ingestão.
- Preparações de liberação prolongada: O carvão ativado pode interferir no perfil de liberação desses medicamentos.
- Alimentos e outros adsorventes: A ingestão concomitante de alimentos pode diminuir a capacidade de adsorção do carvão ativado. Outros adsorventes, como a caolina e a pectina, podem ter efeitos semelhantes e não devem ser administrados simultaneamente.
- Laxantes: A administração de carvão ativado com laxantes pode aumentar o risco de desidratação e desequilíbrio eletrolítico.
- Recomendação geral: Para minimizar as interações, o carvão ativado deve ser administrado pelo menos 2 horas antes ou 2 horas após a ingestão de outros medicamentos, se possível. Em casos de emergência por intoxicação, essa recomendação pode ser modificada sob orientação médica.

Cronofarmacologia:

A cronofarmacologia não é um fator relevante para o uso do carvão ativado. Sua administração é determinada pela necessidade de adsorver substâncias tóxicas ou gases no trato gastrointestinal, geralmente o mais rápido possível após a exposição à substância tóxica ou quando os sintomas de gases se manifestam. O momento da administração não está relacionado aos ritmos circadianos do organismo.

Mecanismo de Ação:

O carvão vegetal ativado possui uma superfície porosa extensa, com uma enorme área de contato. Seu mecanismo de ação principal é a adsorção, um processo físico-químico no qual substâncias (gases, líquidos ou sólidos) se aderem à superfície do carvão.

- Adsorção de toxinas e medicamentos: No tratamento de intoxicações e superdosagens, o carvão ativado adsorve as substâncias tóxicas presentes no trato gastrointestinal, impedindo ou reduzindo sua absorção para a corrente sanguínea. A eficácia da adsorção depende de fatores como a natureza da substância tóxica, a dose ingerida, o tempo decorrido desde a ingestão e a dose de carvão ativado administrada. Algumas substâncias (como álcoois, cianeto, ferro, lítio, ácidos e bases fortes) são pouco adsorvidas pelo carvão ativado.

- Adsorção de gases intestinais: No alívio de gases intestinais (flatulência), o carvão ativado adsorve os gases presentes no trato gastrointestinal, ajudando a reduzir o volume e o desconforto associado.

O carvão ativado não é absorvido pelo organismo e é excretado nas fezes, levando consigo as substâncias adsorvidas.

Farmacocinética:

O carvão ativado não é absorvido sistemicamente após a administração oral. Portanto, os parâmetros farmacocinéticos tradicionais (absorção, distribuição, metabolismo e eliminação) não se aplicam da mesma forma.

- Trânsito gastrointestinal: Após a ingestão, o carvão ativado permanece no trato gastrointestinal, onde exerce sua ação adsorvente.

- **Eliminação:** O carvão ativado é eliminado pelas fezes, geralmente resultando em fezes escuras ou pretas. A eliminação completa pode levar algum tempo, dependendo do trânsito intestinal do indivíduo.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica do carvão ativado está relacionada à sua capacidade de adsorver substâncias no trato gastrointestinal:

- **Redução da toxicidade sistêmica:** Na intoxicação, a adsorção da substância tóxica pelo carvão ativado diminui a quantidade disponível para absorção, reduzindo a concentração sistêmica do tóxico e, conseqüentemente, a gravidade dos efeitos tóxicos. A eficácia é maior quanto mais precoce for a administração do carvão.
- **Alívio de gases intestinais:** A adsorção de gases pelo carvão ativado no intestino pode reduzir o volume de gás, a pressão e o desconforto abdominal associados à flatulência.

A dose de carvão ativado utilizada varia dependendo da indicação. Para intoxicações, doses elevadas (geralmente na proporção de 10:1 de carvão para a quantidade estimada de tóxico ingerido, ou doses fixas elevadas como 50-100 g em adultos) são frequentemente recomendadas. Para alívio de gases, doses menores (geralmente 500-1000 mg) podem ser suficientes. A administração pode ser feita em pó misturado com água, suspensão ou cápsulas. A hidratação adequada é importante durante o tratamento com carvão ativado para evitar constipação.

9. ANTIBIÓTICOS

✿ Sulfato de Gentamicina 40 mg/mL & 80 mg/mL

Interações:

A gentamicina pode interagir com diversos medicamentos, aumentando o risco de efeitos colaterais ou alterando a eficácia do tratamento:

- **Outros aminoglicosídeos (amicacina, neomicina, tobramicina):** A coadministração aumenta o risco de nefrotoxicidade e ototoxicidade devido aos efeitos aditivos. O uso concomitante é geralmente contraindicado.
- **Diuréticos de alça (furosemida, ácido etacrínico):** Aumentam o risco de ototoxicidade.
- **Vancomicina:** Aumenta o risco de nefrotoxicidade e possivelmente ototoxicidade.
- **Anfotericina B:** Aumenta o risco de nefrotoxicidade.
- **Cefalosporinas (cefaloridina):** Aumentam o risco de nefrotoxicidade.
- **Polimixinas (polimixina B, colistina):** Aumentam o risco de nefrotoxicidade e neurotoxicidade.
- **Relaxantes musculares não despolarizantes (succinilcolina, curare):** A gentamicina pode potencializar o bloqueio neuromuscular, levando à paralisia respiratória.
- **Anticoagulantes orais (varfarina):** Pode haver um aumento do efeito anticoagulante.
- **Metotrexato (em altas doses):** Aumenta o risco de toxicidade do metotrexato.
- **Indometacina:** Pode diminuir o clearance renal da gentamicina, aumentando seus níveis séricos e o risco de toxicidade.
- **Bloqueadores neuromusculares:** A gentamicina pode prolongar o bloqueio neuromuscular.

É crucial informar o médico sobre todos os medicamentos em uso antes de iniciar o tratamento com gentamicina.

Cronofarmacologia:

Estudos sugerem que a toxicidade dos aminoglicosídeos, incluindo a gentamicina, pode ser menor quando administrados na atividade diurna dos pacientes, possivelmente devido a variações circadianas na função renal. No entanto, a prática clínica geralmente se baseia na administração em intervalos regulares (a cada 8, 12 ou 24 horas) definidos pela gravidade da infecção e pela função renal do paciente, monitorando os níveis séricos do medicamento para otimizar a eficácia e minimizar a

toxicidade, independentemente do horário específico do dia.

Mecanismo de Ação:

A gentamicina é um antibiótico aminoglicosídeo que exerce seu efeito bactericida através da inibição da síntese proteica bacteriana. Ela se liga irreversivelmente à subunidade 30S do ribossomo bacteriano, causando:

- Interferência na ligação do tRNA ao mRNA: Isso leva à leitura incorreta do código genético.
- Bloqueio da translocação: Impede a movimentação do ribossomo ao longo do mRNA.
- Quebra da cadeia peptídica: Resulta na produção de proteínas não funcionais, essenciais para a vida da bactéria, levando à sua morte.

A gentamicina é eficaz principalmente contra bactérias Gram-negativas aeróbias, incluindo espécies de *Pseudomonas*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* e *Serratia*. Também possui atividade contra algumas bactérias Gram-positivas, como *Staphylococcus*, especialmente em combinação com outros antibióticos.

Farmacocinética:

- Absorção: A gentamicina é pouco absorvida por via oral e, portanto, é geralmente administrada por via intramuscular (IM) ou intravenosa (IV) para infecções sistêmicas. A absorção após IM é rápida e completa, com concentrações séricas de pico atingidas em 30 a 60 minutos.
- Distribuição: A gentamicina distribui-se principalmente no fluido extracelular e penetra bem nos tecidos renais e na linfa. Apresenta baixa penetração no sistema nervoso central, bile e secreções brônquicas. Liga-se pouco às proteínas plasmáticas (<30%).
- Metabolismo: A gentamicina não é significativamente metabolizada.
- Eliminação: A principal via de eliminação é a excreção renal por filtração glomerular na forma ativa. A meia-vida de eliminação em pacientes com função renal normal é de 2 a 3 horas e aumenta significativamente em pacientes com insuficiência renal, exigindo ajuste de dose.

A monitorização terapêutica do medicamento (medindo os níveis séricos de pico e vale) é crucial para otimizar a eficácia e minimizar o risco de toxicidade, especialmente em pacientes com função renal alterada, idosos e aqueles em tratamento prolongado.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica da gentamicina está relacionada à sua concentração e ao tempo de exposição à bactéria. É um antibiótico com atividade concentração-dependente, o que significa que quanto maior a concentração do medicamento, maior e mais rápida é a sua atividade bactericida. O parâmetro farmacodinâmico que melhor prediz a eficácia é a razão entre a concentração máxima (C_{max}) e a concentração inibitória mínima (CIM) do microrganismo.

Além disso, a gentamicina exibe um efeito pós-antibiótico (EPA), que é a supressão do crescimento bacteriano que persiste mesmo após a concentração do antibiótico cair abaixo da CIM. Esse efeito permite intervalos de dose mais longos, como a administração uma vez ao dia em alguns casos, otimizando a relação eficácia-toxicidade.

A nefrotoxicidade e a ototoxicidade são os principais efeitos adversos dose e tempo-dependentes da gentamicina, reforçando a importância da monitorização e do ajuste da dose.

✿ Sulfato de Amicacina 50 mg/ml & 250mg/ml

Interações:

A amicacina possui um perfil de interações semelhante a outros aminoglicosídeos, com potencial para aumentar o risco de toxicidade e alterar a eficácia de outros medicamentos:

- Outros aminoglicosídeos (gentamicina, neomicina, tobramicina): A coadministração aumenta significativamente o risco de nefrotoxicidade e ototoxicidade devido aos efeitos aditivos. O uso concomitante é geralmente contraindicado.
 - Diuréticos de alça (furosemida, ácido etacrínico): Aumentam o risco de ototoxicidade.
 - Vancomicina: Aumenta o risco de nefrotoxicidade e possivelmente ototoxicidade.
 - Anfotericina B: Aumenta o risco de nefrotoxicidade.
 - Cefalosporinas (cefaloridina): Aumentam o risco de nefrotoxicidade.
 - Polimixinas (polimixina B, colistina): Aumentam o risco de nefrotoxicidade e neurotoxicidade.
 - Relaxantes musculares não despolarizantes (succinilcolina, curare): A amicacina pode potencializar o bloqueio neuromuscular, levando à paralisia respiratória.
 - Anticoagulantes orais (varfarina): Pode haver um aumento do efeito anticoagulante.
 - Metotrexato (em altas doses): Aumenta o risco de toxicidade do metotrexato.
 - Indometacina: Pode diminuir o clearance renal da amicacina, aumentando seus níveis séricos e o risco de toxicidade.
 - Bloqueadores neuromusculares: A amicacina pode prolongar o bloqueio neuromuscular induzido por esses fármacos.
 - Cisplatina: Aumenta o risco de nefrotoxicidade e ototoxicidade.
- É fundamental revisar cuidadosamente a medicação concomitante do paciente antes de iniciar o tratamento com amicacina.

Cronofarmacologia:

Assim como outros aminoglicosídeos, existem estudos que sugerem uma menor toxicidade da amicacina quando administrada durante o período de atividade diurna do paciente, possivelmente devido a variações circadianas na função renal. No entanto, a prática clínica padrão se concentra na administração em intervalos regulares (geralmente uma vez ao dia, ou a cada 12 ou 24 horas dependendo da função renal e da gravidade da infecção), com base na monitorização dos níveis séricos para otimizar a eficácia e minimizar a toxicidade, independentemente do horário específico do dia. A individualização da dose e o monitoramento terapêutico são mais relevantes do que o ajuste baseado na cronofarmacologia.

Mecanismo de Ação:

A amicacina é um antibiótico aminoglicosídeo com ação bactericida. Seu mecanismo de ação envolve a inibição da síntese proteica bacteriana através da ligação irreversível à subunidade 30S do ribossomo bacteriano. Essa ligação causa:

- Interferência na ligação do tRNA ao mRNA: Resultando em uma leitura incorreta do código genético.
- Bloqueio da translocação: Impedindo o movimento do ribossomo ao longo da molécula de mRNA.
- Produção de proteínas não funcionais: Levando à morte da célula bacteriana.

A amicacina possui um espectro de atividade mais amplo do que outros aminoglicosídeos, sendo eficaz contra muitas bactérias Gram-negativas aeróbias, incluindo espécies de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Enterobacteriaceae* resistentes a outros aminoglicosídeos e algumas micobactérias (incluindo *Mycobacterium tuberculosis*).

Farmacocinética:

- Absorção: A amicacina é pouco absorvida por via oral e, portanto, é administrada por via intramuscular (IM) ou intravenosa (IV) para infecções sistêmicas. A absorção após IM é rápida e completa, com concentrações séricas de pico atingidas em aproximadamente 1 hora.
- Distribuição: A amicacina distribui-se principalmente no fluido extracelular, com boa penetração nos tecidos renais, linfa e fluidos sinovial, pleural e peritoneal. A penetração no sistema nervoso central é limitada, mesmo com inflamação meníngea. A ligação a proteínas plasmáticas é baixa (<10%).
- Metabolismo: A amicacina não sofre metabolismo significativo no organismo.
- Eliminação: A principal via de eliminação é a excreção renal por filtração glomerular.

na forma ativa. A meia-vida de eliminação em pacientes com função renal normal é de 2 a 3 horas e aumenta significativamente em pacientes com insuficiência renal, exigindo ajuste de dose preciso.

A monitorização terapêutica do medicamento (MTM), com medição dos níveis séricos de pico e vale, é essencial para otimizar a eficácia e minimizar o risco de nefrotoxicidade e ototoxicidade, especialmente em pacientes com função renal alterada, neonatos, idosos e aqueles em tratamento prolongado.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica da amicacina, como outros aminoglicosídeos, é caracterizada por uma atividade concentração-dependente e um efeito pós-antibiótico (EPA) significativo.

- **Atividade concentração-dependente:** A eficácia bactericida da amicacina está diretamente relacionada à concentração atingida no local da infecção. Concentrações mais elevadas resultam em uma morte bacteriana mais rápida e extensa. O parâmetro farmacodinâmico que melhor prediz a eficácia é a razão entre a concentração máxima (C_{max}) e a concentração inibitória mínima (CIM) do patógeno.

- **Efeito pós-antibiótico (EPA):** A amicacina continua a suprimir o crescimento bacteriano mesmo após as concentrações séricas caírem abaixo da CIM. Esse efeito permite a administração de doses menos frequentes (por exemplo, uma vez ao dia) em muitos casos, otimizando a relação entre eficácia e toxicidade.

A nefrotoxicidade (manifestada por aumento da creatinina sérica e diminuição da taxa de filtração glomerular) e a ototoxicidade (afetando a audição e/ou o equilíbrio) são os principais efeitos adversos graves associados à amicacina. O risco desses efeitos aumenta com doses elevadas, tratamento prolongado, função renal comprometida e uso concomitante de outros medicamentos nefrotóxicos ou ototóxicos. A monitorização regular da função renal e auditiva é crucial durante o tratamento.

9.1 Bacteriostático

✿ Succinato sódico de Cloranfenicol 1g

Interações:

O cloranfenicol possui um perfil de interações medicamentosas significativo, principalmente devido à sua capacidade de inibir enzimas do citocromo P450 (CYP):

- **Medicamentos metabolizados pelo CYP2C9 (fenitoína, tolbutamida, varfarina):** O cloranfenicol pode inibir o metabolismo desses medicamentos, elevando seus níveis plasmáticos e aumentando o risco de toxicidade (por exemplo, toxicidade por fenitoína, hipoglicemia com tolbutamida, aumento do risco de sangramento com varfarina). Pode ser necessário ajuste de dose e monitorização dos níveis séricos (fenitoína) ou INR (varfarina).

- **Medicamentos metabolizados pelo CYP3A4 (ciclosporina, tacrolimus, rifampicina):** O cloranfenicol pode inibir o metabolismo de ciclosporina e tacrolimus, aumentando o risco de nefrotoxicidade e outros efeitos colaterais. A rifampicina, por outro lado, pode induzir o metabolismo do cloranfenicol, diminuindo seus níveis plasmáticos e sua eficácia.

- **Medicamentos metabolizados pelo CYP2C19 (omeprazol, diazepam):** O cloranfenicol pode inibir o metabolismo desses medicamentos, potencialmente aumentando seus efeitos e o risco de efeitos colaterais.

- **Varfarina:** A coadministração pode aumentar o efeito anticoagulante da varfarina, elevando o risco de sangramento. A monitorização frequente do INR é essencial.

- **Fenitoína:** O cloranfenicol pode aumentar os níveis séricos de fenitoína, aumentando o risco de toxicidade (nistagmo, ataxia, confusão).

- **Antidiabéticos orais (tolbutamida, clorpropamida):** O cloranfenicol pode potencializar o efeito hipoglicemiante desses medicamentos.

- Agentes mielossupressores (quimioterápicos, azatioprina): A coadministração pode aumentar o risco de depressão da medula óssea, um efeito colateral grave do cloranfenicol.
- Vitamina B12: O cloranfenicol pode antagonizar o efeito hematopoiético da vitamina B12.
- Penicilinas e cefalosporinas: Pode ocorrer antagonismo in vitro, embora a relevância clínica dessa interação não seja totalmente clara. Geralmente, não se recomenda a combinação para tratamento de infecções graves.
- Macrolídeos e lincosâmidas (eritromicina, clindamicina): Podem competir pelos sítios de ligação ribossomal, potencialmente antagonizando o efeito do cloranfenicol.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia do cloranfenicol. Sua administração é geralmente determinada pela gravidade da infecção e pela necessidade de manter concentrações terapêuticas do medicamento, sem considerar os ritmos circadianos. Os intervalos de dose são baseados na farmacocinética do cloranfenicol e na função hepática e renal do paciente.

Mecanismo de Ação:

O cloranfenicol é um antibiótico bacteriostático (em concentrações terapêuticas) ou bactericida (em concentrações elevadas ou contra microrganismos altamente sensíveis). Seu mecanismo de ação principal envolve a inibição da síntese proteica bacteriana através da ligação reversível à subunidade 50S do ribossomo bacteriano. Essa ligação impede a ligação do aminoacil-tRNA ao ribossomo, inibindo a formação das ligações peptídicas e, conseqüentemente, a elongação da cadeia peptídica. O cloranfenicol possui um amplo espectro de atividade, sendo eficaz contra muitas bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, bem como contra anaeróbios, rickettsias e clamídias. No entanto, devido ao risco de efeitos colaterais graves (discrasias sanguíneas, síndrome do bebê cinzento), seu uso é restrito.

Farmacocinética:

O succinato sódico de cloranfenicol é um pró-fármaco inativo que é rapidamente hidrolisado por esterases plasmáticas e teciduais para liberar o cloranfenicol ativo.

- Absorção: Após administração intravenosa, a hidrólise do succinato sódico de cloranfenicol para cloranfenicol ativo é rápida e completa, resultando em biodisponibilidade de 100%. A administração intramuscular é errática e não recomendada. O cloranfenicol é bem absorvido por via oral.
- Distribuição: O cloranfenicol distribui-se amplamente pelos fluidos e tecidos corporais, incluindo o sistema nervoso central (SNC), onde atinge concentrações significativas no líquido cefalorraquidiano (LCR), mesmo na ausência de inflamação meníngea. Atravessa a barreira placentária e é excretado no leite materno. A ligação a proteínas plasmáticas é de aproximadamente 50-60%.
- Metabolismo: O cloranfenicol é metabolizado principalmente no fígado por glicuronidação para formar um metabólito inativo (glicuronídeo de cloranfenicol). Uma pequena porção é metabolizada por redução para um derivado amino inativo.
- Eliminação: O cloranfenicol e seus metabólitos são eliminados principalmente pela urina. Cerca de 5-15% da dose é excretada na forma inalterada. A meia-vida de eliminação em adultos com função hepática e renal normal é de aproximadamente 1,5 a 3,5 horas e pode ser prolongada em neonatos (especialmente prematuros) e em pacientes com insuficiência hepática.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica do cloranfenicol está relacionada à sua capacidade de inibir a síntese proteica bacteriana, resultando em atividade bacteriostática ou bactericida dependendo da concentração e da sensibilidade do microrganismo.

- Amplo espectro de atividade: O cloranfenicol é eficaz contra uma variedade de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, anaeróbios, rickettsias e clamídias.
- Penetração no SNC: Sua boa penetração no LCR o torna útil no tratamento de algumas infecções do sistema nervoso central, como a meningite bacteriana.

- Efeitos colaterais graves: O uso do cloranfenicol é limitado pelo risco de efeitos colaterais graves, incluindo:
 - Depressão da medula óssea: Pode ocorrer de forma dose-dependente (reversível) ou idiossincrática (irreversível e frequentemente fatal, anemia aplástica).
 - Síndrome do bebê cinzento: Uma toxicidade grave e potencialmente fatal em neonatos, caracterizada por vômitos, cianose, hipotermia, flacidez e colapso cardiovascular, devido à capacidade limitada dos recém-nascidos de metabolizar e excretar o cloranfenicol.
- Devido a esses riscos, o cloranfenicol geralmente é reservado para infecções graves onde outros antibióticos mais seguros não são eficazes ou contraindicados. A monitorização hematológica regular é essencial durante o tratamento. A dose deve ser cuidadosamente ajustada em neonatos e pacientes com disfunção hepática.

9.2 Cefalosporinas

✿ Ceftriaxona 500 mg & 1g

Interações:

A ceftriaxona pode interagir com alguns medicamentos, sendo as mais significativas:

- Anticoagulantes orais (varfarina): A ceftriaxona pode aumentar o efeito anticoagulante, elevando o risco de sangramento. Recomenda-se monitorar os parâmetros de coagulação (INR) e ajustar a dose do anticoagulante, se necessário.
- Antagonistas da vitamina K: Similar à varfarina, o risco de sangramento pode aumentar.
- Medicamentos nefrotóxicos (aminoglicosídeos, vancomicina, furosemida): Embora a ceftriaxona não seja primariamente nefrotóxica em doses usuais, a administração concomitante com outras drogas nefrotóxicas pode aumentar o risco de lesão renal. Recomenda-se cautela e monitorização da função renal.
- Soluções contendo cálcio (Ringer Lactato, soluções de nutrição parenteral contendo cálcio): A administração concomitante em recém-nascidos (≤ 28 dias) é contraindicada devido ao risco de formação de precipitados de ceftriaxona cálcica nos pulmões e rins, com potencial para serem fatais. Em pacientes de outras faixas etárias, a administração sequencial deve ser feita com cautela, com lavagem da linha intravenosa entre as infusões.
- Cloranfenicol: Estudos *in vitro* demonstraram antagonismo entre ceftriaxona e cloranfenicol. A relevância clínica desta interação não é totalmente estabelecida, mas a combinação deve ser evitada, especialmente em infecções graves.
- Alguns sistemas de monitoramento de glicose sanguínea: A presença de ceftriaxona pode levar a resultados falsamente baixos nos testes de glicose em alguns sistemas. Devem ser utilizados métodos de teste alternativos, se necessário.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes que indiquem uma cronofarmacologia significativa para a ceftriaxona. Sua administração é geralmente baseada na gravidade da infecção e na necessidade de manter concentrações terapêuticas, com intervalos definidos pela sua farmacocinética, independentemente do horário do dia.

Mecanismo de Ação:

A ceftriaxona é um antibiótico bactericida que age inibindo a síntese da parede celular bacteriana. Ela se liga a proteínas essenciais da parede celular bacteriana, conhecidas como proteínas de ligação à penicilina (PBPs). Ao se ligar a essas proteínas, a ceftriaxona interfere com a etapa final da síntese do peptidoglicano, um componente crucial da parede celular bacteriana. A interrupção dessa síntese leva à instabilidade da parede celular, resultando em lise e morte da célula bacteriana.

A ceftriaxona possui um amplo espectro de atividade contra muitas bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, incluindo muitas cepas produtoras de betalactamases.

Farmacocinética:

- **Absorção:** A ceftriaxona é rapidamente e completamente absorvida após administração intramuscular (IM). A concentração plasmática máxima após uma dose de 1 g IM é atingida em 2-3 horas. A administração intravenosa (IV) resulta em biodisponibilidade imediata e concentrações plasmáticas mais elevadas.
- **Distribuição:** A ceftriaxona possui excelente penetração tecidual e em fluidos corporais, incluindo líquido cefalorraquidiano (LCR), especialmente quando as meninges estão inflamadas. Liga-se extensamente às proteínas plasmáticas (aproximadamente 85-95%), principalmente à albumina. Essa ligação é concentração-dependente.
- **Metabolismo:** A ceftriaxona não é extensivamente metabolizada. Uma pequena porção é convertida em metabólitos microbiologicamente inativos pela microbiota intestinal.
- **Eliminação:** A ceftriaxona é eliminada principalmente na forma inalterada, tanto pela urina (33-67%) através de filtração glomerular, quanto pela bile (40-50%), sendo subsequentemente eliminada nas fezes como compostos microbiologicamente inativos. A meia-vida de eliminação em adultos saudáveis é de aproximadamente 8 horas, permitindo a administração uma vez ao dia na maioria das infecções. A meia-vida pode ser prolongada em neonatos e em pacientes com disfunção renal e/ou hepática significativa. A ceftriaxona não é removida significativamente por hemodiálise ou diálise peritoneal.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica da ceftriaxona está relacionada à sua atividade tempo-dependente, ou seja, a eficácia bactericida é otimizada quando a concentração do fármaco permanece acima da concentração inibitória mínima (CIM) para o patógeno por um período prolongado do intervalo de dose. O parâmetro farmacodinâmico que melhor prediz a eficácia das cefalosporinas é o tempo em que a concentração plasmática livre excede a CIM do microrganismo (%T > CIM).

A ceftriaxona demonstra um bom perfil farmacodinâmico devido à sua longa meia-vida e alta concentração plasmática atingida, permitindo uma administração conveniente e eficaz no tratamento de diversas infecções.

✿ Cefalotina 1g**Interações:**

A cefalotina pode interagir com alguns medicamentos, principalmente aqueles que afetam a função renal ou a coagulação sanguínea:

- **Medicamentos nefrotóxicos (aminoglicosídeos, vancomicina, anfotericina B, furosemida, ácido etacrínico):** A administração concomitante pode aumentar o risco de nefrotoxicidade. Recomenda-se cautela e monitorização da função renal.
- **Probenecida:** Pode diminuir a secreção tubular renal da cefalotina, resultando em níveis plasmáticos mais elevados e prolongados do antibiótico. Isso pode ser utilizado para aumentar a eficácia em algumas infecções, mas também pode aumentar o risco de efeitos colaterais.
- **Anticoagulantes orais (varfarina):** As cefalosporinas podem interferir na coagulação sanguínea e potencializar o efeito dos anticoagulantes, aumentando o risco de sangramento. Recomenda-se monitorar os parâmetros de coagulação (INR) e ajustar a dose do anticoagulante, se necessário.
- **Álcool:** A ingestão de álcool durante o tratamento com algumas cefalosporinas (especialmente aquelas com um grupo metiltiotetrazol na sua estrutura, o que não é o caso da cefalotina) pode levar a uma reação do tipo dissulfiram (náuseas, vômitos, rubor, cefaleia). Embora a cefalotina não possua essa estrutura, é prudente orientar o paciente a evitar o consumo excessivo de álcool durante o tratamento.
- **Diuréticos de alça:** Aumentam o risco de nefrotoxicidade.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes que indiquem uma cronofarmacologia significativa para a cefalotina. Sua administração é geralmente baseada na gravidade da infecção e na necessidade de manter concentrações terapêuticas, com intervalos definidos pela sua farmacocinética, independentemente do horário do dia.

Mecanismo de Ação:

A cefalotina é um antibiótico bactericida que age inibindo a síntese da parede celular bacteriana. Ela se liga a proteínas essenciais da parede celular bacteriana, conhecidas como proteínas de ligação à penicilina (PBPs). Ao se ligar a essas proteínas, a cefalotina interfere com a etapa final da síntese do peptidoglicano, um componente crucial da parede celular bacteriana. A interrupção dessa síntese leva à instabilidade da parede celular, resultando em lise e morte da célula bacteriana.

A cefalotina possui um espectro de atividade que inclui muitas bactérias Gram-positivas (estreptococos, estafilococos, incluindo algumas cepas produtoras de penicilinase) e algumas bactérias Gram-negativas (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*). Sua atividade contra Gram-negativos é geralmente menor que a de cefalosporinas de gerações posteriores.

Farmacocinética:

- **Absorção:** A cefalotina é bem absorvida após administração intramuscular (IM), com concentrações plasmáticas de pico atingidas em aproximadamente 30 minutos. A administração intravenosa (IV) resulta em biodisponibilidade imediata e concentrações plasmáticas mais elevadas. A cefalotina não é bem absorvida por via oral e, portanto, é administrada por via parenteral.
- **Distribuição:** A cefalotina distribui-se amplamente nos fluidos corporais e tecidos, incluindo fluidos pleural, pericárdico, sinovial e ascítico. A penetração no líquido cefalorraquidiano (LCR) é limitada, mesmo com inflamação meníngea. Liga-se às proteínas plasmáticas em cerca de 65-70%.
- **Metabolismo:** A cefalotina é rapidamente metabolizada no fígado e nos rins por desacetilação para formar um metabólito menos ativo, a desacetilcefalotina.
- **Eliminação:** A cefalotina e seu metabólito são eliminados principalmente pela urina através de filtração glomerular e secreção tubular ativa. A meia-vida de eliminação é relativamente curta, variando de 30 a 60 minutos em pacientes com função renal normal, exigindo administração frequente (geralmente a cada 4 a 6 horas) para manter concentrações terapêuticas. A meia-vida é prolongada em pacientes com insuficiência renal, necessitando ajuste de dose. A cefalotina é removida por hemodiálise.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica da cefalotina, como outras cefalosporinas, é caracterizada por uma atividade tempo-dependente, ou seja, a eficácia bactericida é otimizada quando a concentração do fármaco permanece acima da concentração inibitória mínima (CIM) para o patógeno por um período prolongado do intervalo de dose. O parâmetro farmacodinâmico que melhor prediz a eficácia das cefalosporinas é o tempo em que a concentração plasmática livre excede a CIM do microrganismo (%T > CIM). Devido à sua curta meia-vida, a cefalotina requer administração frequente para manter concentrações terapêuticas eficazes. Seu uso tem sido parcialmente substituído por cefalosporinas de gerações posteriores com espectro de atividade mais amplo e melhor farmacocinética. No entanto, ainda pode ser utilizada para infecções específicas causadas por microrganismos sensíveis.

9.3 Fluoroquinolonas

⌘ Ciprofloxacino 500mg

Interações:

O ciprofloxacino pode interagir com vários medicamentos, afetando sua absorção, metabolismo ou aumentando o risco de efeitos colaterais:

- Cátions multivalentes (antiácidos contendo alumínio ou magnésio, suplementos de cálcio ou ferro, sucralfato): Diminuem a absorção do ciprofloxacino. A administração deve ser feita 2 horas antes ou 6 horas após esses produtos.
- Produtos lácteos: Em grande quantidade, podem reduzir a absorção do ciprofloxacino.
- Probenecida: Aumenta a concentração sérica do ciprofloxacino.
- Metoclopramida: Acelera a absorção do ciprofloxacino.
- Teofilina: Pode levar ao aumento da concentração sérica da teofilina, aumentando o risco de efeitos colaterais. Monitorar os níveis de teofilina e ajustar a dose, se necessário.
- Varfarina e outros anticoagulantes orais: Pode aumentar o efeito anticoagulante, elevando o risco de sangramento. Monitorar o INR (Índice Internacional Normalizado).
- Fenitoína: Pode alterar os níveis séricos da fenitoína (aumento ou diminuição). Monitorar os níveis de fenitoína.
- Metotrexato: Pode inibir o transporte tubular renal do metotrexato, elevando seus níveis plasmáticos e o risco de toxicidade.
- Tizanidina: A coadministração é contraindicada, pois pode aumentar significativamente os efeitos hipotensores e sedativos da tizanidina.
- Medicamentos que prolongam o intervalo QT (antiarrítmicos classe IA e III, antidepressivos tricíclicos, macrolídeos, antipsicóticos): Pode aumentar o risco de arritmias ventriculares.
- Ciclosporina: Pode ocorrer um aumento transitório da creatinina sérica.
- Inibidores da CYP1A2 (como a fluvoxamina): Podem aumentar os níveis de ciprofloxacino.
- Agomelatina: Pode aumentar os níveis de agomelatina.
- Ropinirol: Pode aumentar os níveis de ropinirol, aumentando o risco de efeitos colaterais.
- Clozapina: Pode aumentar os níveis de clozapina, aumentando o risco de efeitos colaterais.
- Cafeína e pentoxifilina: Podem ter suas concentrações séricas elevadas.
- Antagonistas da vitamina K: Pode aumentar seus efeitos anticoagulantes.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes que indiquem a necessidade de ajuste do horário de administração do ciprofloxacino com base na cronofarmacologia. A administração é geralmente feita em intervalos regulares (a cada 12 horas para a dose de 500 mg) para manter concentrações terapêuticas eficazes, independentemente do horário do dia.

Mecanismo de Ação:

O ciprofloxacino é um antibiótico bactericida que pertence à classe das fluoroquinolonas. Seu mecanismo de ação envolve a inibição das topoisomerasas bacterianas do tipo II (DNA girase) e do tipo IV. Essas enzimas são essenciais para a replicação, transcrição, reparo e recombinação do DNA bacteriano. Ao inibir essas enzimas, o ciprofloxacino impede a replicação do DNA bacteriano, levando à morte da célula bacteriana.

O ciprofloxacino possui um amplo espectro de atividade contra muitas bactérias Gram-negativas aeróbias (incluindo *Pseudomonas aeruginosa*), algumas bactérias Gram-positivas (como *Staphylococcus* e *Streptococcus pneumoniae*, embora para esta última não seja geralmente a primeira escolha) e algumas bactérias atípicas.

Farmacocinética:

- Absorção: O ciprofloxacino é rapidamente e bem absorvido após administração oral, principalmente no trato gastrointestinal superior. A biodisponibilidade absoluta é de cerca de 70-80%. A alimentação pode retardar a absorção, mas não a extensão total.
- Distribuição: O ciprofloxacino distribui-se amplamente pelos tecidos e fluidos

corporais, atingindo boas concentrações nos rins, pulmões, próstata, bile e escarro. Sua penetração no líquido cefalorraquidiano (LCR) é moderada. A ligação a proteínas plasmáticas é baixa (20-40%).

- **Metabolismo:** O ciprofloxacino é parcialmente metabolizado no fígado por enzimas do citocromo P450 (principalmente CYP1A2, com contribuições menores de CYP3A4, CYP2C9 e outras). Os metabólitos formados possuem atividade antimicrobiana limitada.

- **Eliminação:** A principal via de eliminação é a excreção renal do fármaco inalterado (aproximadamente 30-50% da dose oral). Uma parte também é excretada nas fezes (aproximadamente 20-35%) através da secreção biliar e eliminação intestinal. A meia-vida de eliminação é de cerca de 4 horas em indivíduos com função renal normal e aumenta em pacientes com insuficiência renal, exigindo ajuste de dose.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica do ciprofloxacino é caracterizada por sua atividade concentração-dependente, o que significa que a eficácia bactericida aumenta com concentrações mais elevadas do fármaco em relação à concentração inibitória mínima (CIM) do patógeno. Os parâmetros farmacodinâmicos que melhor predizem a eficácia são a razão entre a concentração máxima (Cmax) e a CIM (Cmax/CIM) e a área sob a curva de concentração-tempo dividida pela CIM (AUC/CIM).

O ciprofloxacino também exibe um efeito pós-antibiótico (EPA) contra muitas bactérias Gram-negativas, significando uma supressão persistente do crescimento bacteriano após a exposição ao antibiótico.

9.4 Penicilinas Beta-Lactamase

✿ Benzilpenicilina Benzatina 1.200.000 UI

Interações:

A benzilpenicilina benzatina pode interagir com os seguintes medicamentos:

- **Anticoncepcionais orais:** Pode reduzir a eficácia dos contraceptivos orais.
- **Metotrexato:** As penicilinas podem diminuir a excreção do metotrexato, aumentando o risco de toxicidade.
- **Probenecida:** Diminui a taxa de excreção das penicilinas, prolongando e aumentando os níveis sanguíneos da benzilpenicilina.
- **Tetraciclina:** Podem reduzir o efeito terapêutico das penicilinas (antagonismo).
- **Micofenolato de mofetila:** Pode haver redução dos níveis séricos deste fármaco.
- **Varfarina e outros anticoagulantes orais:** As penicilinas podem aumentar o risco de sangramento. Monitorar os parâmetros de coagulação.
- **Interferência com testes laboratoriais:** As penicilinas podem interferir na medida da glicosúria realizada pelo método do sulfato de cobre, ocasionando resultados falso-positivos ou falso-negativos. Essa interferência não ocorre com o método da glicose-oxidase.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia da benzilpenicilina benzatina. Sua principal característica é a liberação lenta e prolongada do antibiótico após a administração intramuscular, mantendo níveis terapêuticos por um período estendido (várias semanas). O momento da administração não é determinado por ritmos circadianos, mas sim pela necessidade de manter a profilaxia ou tratar a infecção pelo período necessário.

Mecanismo de Ação:

A benzilpenicilina benzatina exerce ação bactericida durante a fase de multiplicação ativa dos microrganismos sensíveis. Ela inibe a biossíntese do peptidoglicano, um componente essencial da parede celular bacteriana. Ao interferir nessa síntese, a parede celular da bactéria torna-se instável, levando à lise osmótica e à morte da célula bacteriana.

A benzilpenicilina é eficaz contra bactérias Gram-positivas (estreptococos, estafilococos não produtores de penicilinase) e algumas bactérias Gram-negativas (*Neisseria gonorrhoeae*), além de espiroquetas (*Treponema pallidum*, causador da sífilis).

Farmacocinética:

A benzilpenicilina benzatina é uma formulação de depósito da benzilpenicilina (penicilina G). Após a administração intramuscular profunda, os cristais da benzilpenicilina benzatina são lentamente hidrolisados, liberando benzilpenicilina na circulação sanguínea.

- **Absorção:** A absorção é lenta e prolongada, resultando em níveis séricos baixos, porém persistentes, por várias semanas. As concentrações séricas máximas são atingidas dentro de 12 a 24 horas após a injeção.

- **Distribuição:** A benzilpenicilina distribui-se amplamente pelos tecidos do organismo. Aproximadamente 50% liga-se às proteínas plasmáticas. A penetração em fluidos como o líquido é baixa, a menos que as meninges estejam inflamadas.

- **Metabolismo:** A benzilpenicilina é metabolizada principalmente por hidrólise, e uma pequena parte é convertida em ácido peniciloico inativo.

- **Eliminação:** A eliminação da benzilpenicilina é principalmente renal, por secreção tubular ativa. Devido à liberação lenta da benzilpenicilina benzatina, a eliminação ocorre de forma gradual ao longo de várias semanas. A meia-vida da benzilpenicilina na circulação após a administração da benzatina é prolongada (podendo durar várias semanas, dependendo da dose e do indivíduo).

Farmacodinâmica:

A benzilpenicilina benzatina mantém níveis séricos terapêuticos por um período prolongado, o que é fundamental para o tratamento de infecções que requerem exposição contínua ao antibiótico ou para a profilaxia de longo prazo, como na prevenção da recorrência da febre reumática. Sua ação tempo-dependente significa que a eficácia máxima é alcançada quando a concentração do antibiótico permanece acima da concentração inibitória mínima (CIM) para o microrganismo por um período suficiente. A persistência de níveis baixos, mas detectáveis, de benzilpenicilina por várias semanas após a injeção é a base para sua utilização em doses únicas ou com intervalos prolongados.

10. SULFONAMIDAS

✿ Sulfadiazina de Prata 10 mg/g (1%)

Interações:

Embora a sulfadiazina de prata seja primariamente um tratamento tópico com absorção sistêmica limitada, algumas interações podem ocorrer:

- **Enzimas proteolíticas tópicas (colagenase, papaína, tripsina):** A sulfadiazina de prata pode inativar essas enzimas, que são utilizadas para remover tecido necrótico. O uso concomitante pode reduzir a eficácia dessas enzimas no desbridamento da ferida.

- **Outros agentes tópicos contendo prata:** O uso simultâneo pode levar a um aumento da concentração de prata, potencialmente aumentando o risco de efeitos colaterais relacionados à prata, como argiria (descoloração da pele).

- **Produtos para pele contendo sulfacetamida sódica:** Não é recomendado o uso concomitante.

- **Possível interação com contraceptivos hormonais:** Existem relatos isolados de que sulfonamidas podem interferir na eficácia dos contraceptivos hormonais. Embora a absorção sistêmica da sulfadiazina de prata seja geralmente baixa, cautela é aconselhada, especialmente em áreas extensas de aplicação.

Devido à presença da sulfonamida, pacientes com histórico de alergia a outras sulfonamidas devem usar a sulfadiazina de prata com cautela.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia da sulfadiazina de prata. Sua aplicação é guiada pela necessidade de manter uma barreira antimicrobiana contínua sobre a área queimada ou ferida, geralmente com reaplicações

a cada 12 ou 24 horas, independentemente do horário do dia.

Mecanismo de Ação:

A sulfadiazina de prata possui um mecanismo de ação dual, resultante da combinação da prata e da sulfadiazina:

- Prata: A prata iônica (Ag^+) é um agente antimicrobiano de amplo espectro. - Ela interage com várias estruturas e processos microbianos essenciais, incluindo:

Ligação ao DNA bacteriano, interferindo na replicação.

Ligação a proteínas bacterianas, causando desnaturação e inibição de enzimas essenciais.

Interação com a membrana celular bacteriana, levando ao aumento da permeabilidade e perda de conteúdo celular.

- Sulfadiazina: É uma sulfonamida que inibe a síntese do ácido fólico nas bactérias, um passo crucial para a produção de nucleotídeos e, conseqüentemente, do DNA. A sulfadiazina atua como um inibidor competitivo da enzima diidropteroato sintetase, que utiliza o ácido para-aminobenzoico (PABA) como substrato.

A combinação da prata com a sulfadiazina proporciona um efeito sinérgico e um amplo espectro de atividade contra muitas bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, bem como contra alguns fungos e leveduras. A liberação lenta e constante de íons prata da sulfadiazina de prata contribui para sua ação antimicrobiana prolongada na superfície da queimadura ou ferida.

Farmacocinética:

A sulfadiazina de prata é primariamente um agente tópico, e sua absorção sistêmica é geralmente limitada, especialmente quando aplicada em áreas menores. No entanto, a absorção pode aumentar significativamente em queimaduras extensas ou em pacientes com comprometimento da barreira cutânea.

- Absorção: A prata é liberada lentamente da molécula de sulfadiazina de prata na presença de fluidos corporais. Uma pequena quantidade de prata pode ser absorvida sistemicamente e pode se acumular no corpo com uso prolongado em grandes áreas. A sulfadiazina também pode ser absorvida sistemicamente, especialmente em grandes áreas de aplicação.

- Distribuição: A sulfadiazina absorvida distribui-se pelos fluidos corporais. A prata absorvida pode se depositar em vários tecidos e órgãos.

- Metabolismo: A sulfadiazina absorvida é metabolizada principalmente no fígado por acetilação e conjugação com glicuronídeo.

- Eliminação: A sulfadiazina e seus metabólitos são eliminados principalmente pela urina. A prata absorvida é excretada muito lentamente pela bile e urina.

A extensão da absorção sistêmica da sulfadiazina de prata depende da área da superfície corporal tratada, da profundidade da queimadura ou ferida e da duração do tratamento. Em queimaduras extensas, as concentrações séricas de sulfadiazina podem se aproximar dos níveis terapêuticos para administração oral.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica da sulfadiazina de prata está relacionada à manutenção de uma concentração antimicrobiana eficaz na superfície da queimadura ou ferida, prevenindo a colonização bacteriana e a sepse da ferida.

- Atividade antimicrobiana de amplo espectro: A sulfadiazina de prata é eficaz contra uma variedade de patógenos comuns em infecções de queimaduras, incluindo *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e várias espécies de *Enterobacteriaceae* e *Candida*.

- Liberação lenta e sustentada: A liberação gradual de íons prata contribui para uma atividade antimicrobiana prolongada, reduzindo a necessidade de aplicações frequentes.

- Prevenção da colonização bacteriana: Ao manter uma concentração antimicrobiana na superfície da ferida, a sulfadiazina de prata ajuda a prevenir a proliferação bacteriana e a formação de biofilmes, que podem dificultar a cicatrização.

É importante notar que, embora eficaz na prevenção de infecções, alguns estudos sugerem que a sulfadiazina de prata pode, em certos casos, retardar a cicatrização de feridas em comparação com outros tipos de curativos, possivelmente devido à sua toxicidade para as células envolvidas na cicatrização. A decisão de usar sulfadiazina de prata deve considerar os benefícios da prevenção de infecções em relação ao potencial impacto na cicatrização.

11. ANTIEMÉTICOS

11.1 Antagonista a Dopamina

✿ Cloridrato de Metoclopramida 5 mg/mL

Interações:

A metoclopramida pode interagir com diversos medicamentos, principalmente devido aos seus efeitos no sistema nervoso central e na motilidade gastrointestinal:

- Outros depressores do SNC (opioides, benzodiazepínicos, barbitúricos, álcool, antidepressivos sedativos, anti-histamínicos H1 sedativos): A coadministração pode potencializar os efeitos depressores do SNC, incluindo sedação e sonolência.
- Antipsicóticos (fenotiazínicos, butirofenonas): A metoclopramida pode aumentar o risco de efeitos extrapiramidais (dystonia aguda, acatisia, parkinsonismo). Evitar o uso concomitante ou monitorar cuidadosamente os sinais de reações extrapiramidais.
- Anticolinérgicos (atropina, escopolamina, anti-histamínicos H1 não sedativos): Podem antagonizar os efeitos da metoclopramida na motilidade gastrointestinal.
- Digoxina: A metoclopramida pode aumentar a absorção da digoxina, elevando seus níveis plasmáticos. Monitorar os níveis de digoxina, especialmente no início ou na descontinuação da metoclopramida.
- Ciclosporina: A metoclopramida pode aumentar a absorção da ciclosporina, elevando seus níveis plasmáticos e o risco de toxicidade. Monitorar os níveis de ciclosporina.
- Levodopa: A metoclopramida pode antagonizar os efeitos da levodopa no tratamento do Parkinsonismo, devido ao seu efeito antidopaminérgico. O uso concomitante geralmente é contraindicado.
- Agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, pergolida): A metoclopramida pode antagonizar seus efeitos.
- Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs): A coadministração pode aumentar o risco de efeitos extrapiramidais e síndrome serotoninérgica. Cautela é recomendada.
- Insulina: O tempo de absorção da insulina pode ser alterado pela metoclopramida. Pacientes diabéticos devem monitorar seus níveis de glicose sanguínea e ajustar a dose de insulina, se necessário.
- Paracetamol e ácido acetilsalicílico (AAS): A metoclopramida pode acelerar a absorção desses analgésicos, potencialmente aumentando seus efeitos.
- Tetraciclina e ampicilina: A metoclopramida pode aumentar a absorção desses antibióticos.
- Morfina: A metoclopramida pode aumentar os efeitos sedativos da morfina.
- Álcool: Pode potencializar os efeitos sedativos da metoclopramida.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia da metoclopramida. Sua administração é geralmente relacionada aos sintomas (náuseas, vômitos, azia) ou antes de situações que possam desencadeá-los (por exemplo, antes de quimioterapia), sem uma dependência significativa dos ritmos circadianos. Para facilitar o esvaziamento gástrico, pode ser administrada antes das refeições.

Mecanismo de Ação:

A metoclopramida exerce seus efeitos antieméticos e procinéticos através de dois mecanismos principais:

- Antagonismo dos receptores dopaminérgicos D2: No sistema nervoso central,

especialmente na zona quimiorreceptora do gatilho (CTZ) localizada na área postrema do bulbo, a metoclopramida bloqueia os receptores D2. A CTZ é sensível a estímulos eméticos (por exemplo, drogas, toxinas) e sua ativação pode desencadear o vômito. Ao bloquear os receptores D2, a metoclopramida inibe os estímulos eméticos.

- **Ação serotoninérgica** (agonismo dos receptores 5-HT4 e antagonismo dos receptores 5-HT3): No trato gastrointestinal, a metoclopramida age como um agonista dos receptores 5-HT4, o que estimula a liberação de acetilcolina nos neurônios entéricos, aumentando a motilidade gastrointestinal. Além disso, pode ter um efeito antagonista fraco nos receptores 5-HT3, que também estão envolvidos na via do vômito.

Esses mecanismos combinados resultam em aumento do tônus e da amplitude das contrações gástricas, relaxamento do esfíncter pilórico e aumento do peristaltismo duodenal e jejunal, acelerando o esvaziamento gástrico e o trânsito intestinal.

Farmacocinética:

- **Absorção:** A metoclopramida é rapidamente absorvida após administração oral, intramuscular ou intravenosa. A biodisponibilidade oral varia entre 30% e 100% devido ao metabolismo de primeira passagem no fígado. A absorção não é significativamente afetada pela presença de alimentos.

- **Distribuição:** A metoclopramida distribui-se amplamente pelos tecidos do corpo e atravessa a barreira hematoencefálica. Sua ligação a proteínas plasmáticas é baixa (cerca de 30%). É excretada no leite materno.

- **Metabolismo:** A metoclopramida é metabolizada no fígado por várias vias, incluindo sulfatação, glicuronidação e N-desetilação. Uma das enzimas envolvidas é a CYP2D6. A formação de metabólitos pode variar entre indivíduos, influenciando a resposta ao medicamento.

- **Eliminação:** A metoclopramida e seus metabólitos são eliminados principalmente pela urina (cerca de 85% da dose administrada). Uma pequena porção é eliminada nas fezes. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 5 a 6 horas em indivíduos com função renal normal, mas pode ser prolongada em pacientes com insuficiência renal, exigindo ajuste de dose.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica da metoclopramida está relacionada aos seus efeitos no sistema nervoso central (controle da emese) e no trato gastrointestinal (aumento da motilidade).

- **Efeito antiemético:** A metoclopramida é eficaz no alívio de náuseas e vômitos induzidos por diversas causas, incluindo quimioterapia, radiação, pós-operatório e enxaqueca.

- **Efeito procinético:** A metoclopramida acelera o esvaziamento gástrico, o que pode ser útil no tratamento da gastroparesia (retardo no esvaziamento gástrico) e da azia associada ao refluxo gastroesofágico.

- **Efeitos extrapiramidais:** O bloqueio dos receptores D2 no sistema nervoso central pode levar a efeitos extrapiramidais, como distonia aguda (contrações musculares involuntárias), acatisia (sensação de inquietação e necessidade de se mover) e parkinsonismo (tremores, rigidez, lentidão de movimentos). O risco é maior em crianças, adolescentes e idosos, e com doses elevadas ou uso prolongado.

- **Aumento da prolactina:** O antagonismo dopaminérgico pode levar a um aumento dos níveis de prolactina, resultando em galactorreia (produção de leite), ginecomastia (aumento das mamas em homens) e amenorreia (ausência de menstruação).

A metoclopramida é um medicamento útil, mas seus efeitos colaterais potenciais, especialmente os efeitos extrapiramidais, exigem cautela no seu uso, com a menor dose eficaz e pelo menor tempo possível.

11.2 Antagonista Seletivo do Receptor Serotonina

✿ Cloridrato de Ondansetrona 4 mg & 8 mg & 2mg/mL solução injetável

Interações:

A ondansetrona possui um perfil de interações geralmente considerado baixo, mas algumas interações clinicamente significativas podem ocorrer:

- Medicamentos que prolongam o intervalo QT (antiarrítmicos, antidepressivos tricíclicos, alguns antipsicóticos, macrolídeos, fluoroquinolonas): A ondansetrona pode causar um prolongamento dose-dependente do intervalo QT no eletrocardiograma. A coadministração com outros medicamentos que também prolongam o intervalo QT pode aumentar o risco de arritmias ventriculares graves, incluindo *Torsades de Pointes*. Recomenda-se cautela e monitorização ECG em pacientes com fatores de risco ou que utilizam essas medicações.
- Apomorfina: A coadministração com ondansetrona pode levar a hipotensão profunda e perda de consciência. O uso concomitante é contraindicado.
- Fenitoína, carbamazepina e rifampicina: Esses indutores enzimáticos podem aumentar o metabolismo da ondansetrona, diminuindo seus níveis plasmáticos e potencialmente reduzindo sua eficácia antiemética. Pode ser necessário aumentar a dose de ondansetrona.
- Inibidores da CYP3A4 (cetoconazol, eritromicina): Podem diminuir o metabolismo da ondansetrona, elevando seus níveis plasmáticos, mas geralmente sem aumentar significativamente os efeitos colaterais.
- Tramadol: A ondansetrona pode reduzir o efeito analgésico do tramadol, possivelmente por antagonismo no receptor 5-HT₃ envolvido nas vias da dor. Pode ser necessário considerar alternativas para o controle da dor.
- Antidepressivos serotoninérgicos (ISRSs, IRSNs): Embora o risco seja baixo, a coadministração pode teoricamente aumentar o risco de síndrome serotoninérgica, especialmente em doses elevadas de ondansetrona. Monitorar os pacientes para sinais e sintomas da síndrome.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia da ondansetrona. Sua administração é geralmente guiada pela necessidade de prevenir ou tratar náuseas e vômitos em momentos específicos relacionados aos estímulos eméticos (por exemplo, antes da quimioterapia, no pós-operatório), sem uma dependência significativa dos ritmos circadianos do organismo.

Mecanismo de Ação:

A ondansetrona é um antagonista seletivo dos receptores 5-HT₃ da serotonina. A serotonina é um neurotransmissor envolvido no reflexo do vômito. Ela é liberada pelas células enterocromafins no intestino delgado em resposta a estímulos eméticos, como quimioterapia e radioterapia. A serotonina então estimula os neurônios aferentes vagais que possuem receptores 5-HT₃, enviando sinais para o centro do vômito no tronco encefálico, desencadeando o reflexo do vômito.

A ondansetrona bloqueia esses receptores 5-HT₃ nos terminais nervosos vagais no trato gastrointestinal e também no centro do vômito no sistema nervoso central, inibindo o desencadeamento do reflexo do vômito. Sua seletividade para os receptores 5-HT₃ minimiza os efeitos colaterais relacionados ao bloqueio de outros receptores.

Farmacocinética:

- Absorção: A ondansetrona é bem absorvida após administração oral, mas sofre metabolismo de primeira passagem significativo no fígado, resultando em biodisponibilidade de aproximadamente 60%. A administração intramuscular resulta em absorção rápida e completa. A administração intravenosa proporciona biodisponibilidade imediata e completa.
- Distribuição: A ondansetrona distribui-se amplamente pelo corpo. Liga-se moderadamente às proteínas plasmáticas (cerca de 70-76%). Atravessa a barreira placentária e é excretada no leite materno.
- Metabolismo: A ondansetrona é extensivamente metabolizada no fígado por várias enzimas do sistema citocromo P450, incluindo CYP3A4, CYP1A2 e CYP2D6. Seus

metabólitos são principalmente inativos. A via metabólica predominante pode variar entre os indivíduos, influenciando a farmacocinética.

- **Eliminação:** A ondansetrona e seus metabólitos são eliminados principalmente pelo metabolismo hepático, com menos de 10% da dose excretada inalterada na urina. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 3-6 horas em adultos, mas pode ser prolongada em idosos e em pacientes com insuficiência hepática. A meia-vida não é significativamente alterada pela insuficiência renal.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica da ondansetrona está relacionada ao seu bloqueio seletivo dos receptores 5-HT₃, resultando na prevenção e tratamento eficazes de náuseas e vômitos induzidos por diferentes estímulos.

- **Eficácia antiemética:** A ondansetrona é altamente eficaz na prevenção e tratamento de náuseas e vômitos agudos induzidos por quimioterapia altamente emetogênica (como a cisplatina) e moderadamente emetogênica, bem como por radioterapia e cirurgia.
- **Menos efeitos colaterais:** Devido à sua alta seletividade para os receptores 5-HT₃, a ondansetrona geralmente causa menos efeitos colaterais em comparação com antieméticos mais antigos que atuam em múltiplos receptores (por exemplo, fenotiazínicos, metoclopramida). No entanto, alguns efeitos colaterais podem ocorrer, como cefaleia, constipação e, menos frequentemente, prolongamento do intervalo QT.
- **Pouco efeito na motilidade gastrointestinal:** Ao contrário da metoclopramida, a ondansetrona tem pouco ou nenhum efeito na motilidade gastrointestinal, o que pode ser vantajoso em certas situações clínicas.

A dose e a via de administração da ondansetrona dependem da causa da emese e da resposta individual do paciente. A solução injetável permite uma administração rápida quando a via oral não é viável ou para um início de ação mais rápido.

11.3 Inibidores da Estimulação Vestibular

✿ **DRAMIN B6 DL** (3 mg/ml (dimenidrinato) + 5 mg/ml (cloridrato de piridoxina) + 100 mg/ml (glicose) + 100 mg/ml (frutose)) – uso endovenoso

Interações:

As interações potenciais decorrem principalmente do dimenidrinato:

- **Depressores do Sistema Nervoso Central (SNC):** O dimenidrinato pode potencializar os efeitos sedativos de outros depressores do SNC, como álcool, barbitúricos, benzodiazepínicos, opioides e outros anti-histamínicos. Recomenda-se cautela e possível ajuste de dose.
- **Anticolinérgicos:** O dimenidrinato possui propriedades anticolinérgicas, e o uso concomitante com outros anticolinérgicos (por exemplo, atropina, escopolamina, alguns antidepressivos tricíclicos) pode aumentar o risco de efeitos colaterais anticolinérgicos, como boca seca, visão turva, retenção urinária e constipação.
- **Inibidores da Monoaminoxidase (IMAOs):** Embora não haja estudos específicos com esta formulação endovenosa, a administração de anti-histamínicos com IMAOs pode prolongar e intensificar os efeitos anticolinérgicos e depressores do SNC. Evitar o uso concomitante ou administrar com extrema cautela.
- **Medicamentos ototóxicos:** O dimenidrinato pode mascarar os sintomas de ototoxicidade causados por outros medicamentos (por exemplo, aminoglicosídeos, salicilatos).
- **Piridoxina (Vitamina B6):** Em doses muito elevadas, a piridoxina pode interagir com alguns medicamentos, como a levodopa (diminuindo sua eficácia no tratamento do Parkinsonismo). No entanto, a dose presente nesta formulação é geralmente baixa e o risco de interação significativa é menor.
- **Glicose e Frutose:** Em pacientes diabéticos, a infusão de glicose e frutose pode afetar o controle glicêmico, exigindo monitorização cuidadosa da glicemia e ajuste da

terapia antidiabética. A frutose deve ser utilizada com precaução em pacientes com intolerância hereditária à frutose, pois pode ser fatal ou causar retardo do crescimento.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia específica desta combinação de dimenidrinato, piridoxina, glicose e frutose para uso endovenoso. A administração geralmente é guiada pela necessidade de tratamento dos sintomas (enjoo, tontura, vômitos) ou profilaxia, sem uma relação estabelecida com os ritmos circadianos.

Mecanismo de Ação:

- **Dimenidrinato:** É um sal composto por difenidramina e 8-cloroteofilinato. A difenidramina é um anti-histamínico H1 que atua bloqueando os receptores H1 no sistema nervoso central e periférico. Este bloqueio ajuda a inibir a estimulação vestibular e a reduzir a atividade do centro do vômito no tronco encefálico, aliviando enjoos, tonturas e vômitos. A 8-cloroteofilina é um derivado da teofilina com leve efeito estimulante, teoricamente para contrabalancear a sedação da difenidramina.
- **Cloridrato de Piridoxina (Vitamina B6):** É uma vitamina essencial que atua como cofator em várias reações metabólicas, incluindo a síntese de neurotransmissores. Sua inclusão nesta formulação visa auxiliar no alívio de náuseas e vômitos, especialmente aqueles associados à gravidez, embora seu mecanismo exato nesse contexto não seja completamente elucidado.
- **Glicose e Frutose:** São carboidratos simples que fornecem energia. Sua presença nesta formulação pode ter como objetivo fornecer suporte energético e prevenir a hipoglicemia, especialmente em pacientes que estão vomitando e com ingestão oral comprometida.

Farmacocinética:

Como esta é uma formulação para uso endovenoso, a absorção é imediata e a biodisponibilidade é de 100% para todos os componentes diretamente na corrente sanguínea.

- **Dimenidrinato:** Após a administração intravenosa, o início do efeito antiemético é rápido. O dimenidrinato é extensamente metabolizado no fígado. A duração da ação persiste por quatro a seis horas. Não há muitos dados disponíveis sobre sua distribuição nos tecidos devido ao rápido metabolismo.
- **Cloridrato de Piridoxina:** A piridoxina é rapidamente convertida em suas formas metabolicamente ativas (fosfato de piridoxal) no fígado. Distribui-se amplamente pelo organismo e é eliminada principalmente pela urina como metabólitos.
- **Glicose e Frutose:** São rapidamente distribuídas e metabolizadas pelo organismo para fornecer energia. A glicose é a principal fonte de energia celular. A frutose é metabolizada principalmente no fígado.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica desta formulação endovenosa é a combinação dos efeitos de seus componentes administrados diretamente na circulação:

- **Alívio rápido de enjoos, tonturas e vômitos:** O dimenidrinato atua rapidamente no SNC para suprimir os sintomas vestibulares e a atividade do centro do vômito.
- **Possível suporte antiemético adicional:** A piridoxina pode contribuir para o efeito antiemético, embora seu papel exato não seja totalmente compreendido.
- **Fornecimento de energia:** A glicose e a frutose fornecem uma fonte rápida de energia, o que pode ser benéfico em pacientes debilitados ou com restrição alimentar devido aos vômitos.

É importante notar que esta formulação endovenosa deve ser administrada lentamente e com cautela, seguindo as orientações médicas e da bula do produto. A presença de glicose e frutose requer atenção especial em pacientes com diabetes ou intolerância à frutose.

✳ DRAMIN B6 (Dimenidrinato + Cloridrato de Piroxidina + Glicose + Frutose 3 mg + 5 mg + 100 mg + 100 mg) – uso intramuscular

Interações:

As interações potenciais são semelhantes à formulação endovenosa, com a ressalva de que a velocidade de absorção pode influenciar a intensidade e o tempo de início das interações:

- Depressores do Sistema Nervoso Central (SNC): O dimenidrinato pode potencializar os efeitos sedativos de outros depressores do SNC, como álcool, barbitúricos, benzodiazepínicos, opioides e outros anti-histamínicos. A absorção intramuscular pode ser mais lenta que a IV, mas o efeito sinérgico ainda ocorrerá. Cautela e possível ajuste de dose são recomendados.
- Anticolinérgicos: O dimenidrinato possui propriedades anticolinérgicas, e o uso concomitante com outros anticolinérgicos (por exemplo, atropina, escopolamina, alguns antidepressivos tricíclicos) pode aumentar o risco de efeitos colaterais anticolinérgicos.
- Inibidores da Monoaminoxidase (IMAOs): A administração de anti-histamínicos com IMAOs pode prolongar e intensificar os efeitos anticolinérgicos e depressores do SNC. Evitar o uso concomitante ou administrar com extrema cautela.
- Medicamentos ototóxicos: O dimenidrinato pode mascarar os sintomas de ototoxicidade causados por outros medicamentos.
- Piridoxina (Vitamina B6): Em doses muito elevadas (muito superiores à presente nesta formulação), a piridoxina pode interagir com alguns medicamentos, como a levodopa.
- Glicose e Frutose: Em pacientes diabéticos, a absorção intramuscular de glicose e frutose pode afetar o controle glicêmico. Monitorização da glicemia pode ser necessária. A frutose deve ser utilizada com precaução em pacientes com intolerância hereditária à frutose.

Cronofarmacologia:

Assim como na formulação endovenosa, não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia específica desta combinação para uso intramuscular. A administração é geralmente guiada pela necessidade de tratamento ou profilaxia dos sintomas, sem relação direta com os ritmos circadianos.

Mecanismo de Ação:

O mecanismo de ação é o mesmo dos componentes na formulação endovenosa:

- Dimenidrinato: Bloqueio dos receptores H1 no SNC e periférico, inibindo a estimulação vestibular e reduzindo a atividade do centro do vômito.
- Cloridrato de Piridoxina (Vitamina B6): Atua como cofator em reações metabólicas, com possível papel no alívio de náuseas e vômitos.
- Glicose e Frutose: Fornecem energia.

A diferença principal é a via de administração, que influencia a velocidade de início da ação.

Farmacocinética:

A administração intramuscular leva a uma absorção sistêmica mais lenta em comparação com a via intravenosa.

- Dimenidrinato: Após a injeção intramuscular, o dimenidrinato é absorvido para a circulação. O início do efeito pode ser um pouco mais lento do que com a administração IV. O dimenidrinato é metabolizado no fígado, e a duração da ação é semelhante (4 a 6 horas).
 - Cloridrato de Piridoxina: A piridoxina é rapidamente absorvida após a injeção intramuscular e convertida às suas formas ativas no fígado.
 - Glicose e Frutose: São absorvidas para a circulação a partir do local da injeção intramuscular e metabolizadas para fornecer energia. A velocidade de absorção pode variar dependendo do local da injeção e do fluxo sanguíneo local.
- A biodisponibilidade após administração intramuscular é geralmente alta, mas o tempo para atingir a concentração máxima (Tmax) será maior do que com a via intravenosa.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica desta formulação intramuscular é similar à da formulação endovenosa, mas com um início de ação potencialmente mais lento devido à necessidade de absorção a partir do local da injeção:

- Alívio de enjoos, tonturas e vômitos: O dimenidrinato atua para suprimir os sintomas, mas o início do alívio pode levar mais tempo após a administração intramuscular.
- Possível suporte antiemético adicional da piridoxina.
- Fornecimento de energia: A glicose e a frutose são absorvidas e disponibilizadas como fonte de energia para o organismo.

A escolha da via de administração (intravenosa ou intramuscular) dependerá da urgência da situação clínica e da necessidade de um início de ação mais rápido. A formulação intramuscular pode ser utilizada quando o acesso venoso não é imediato ou para uma ação um pouco mais prolongada devido à liberação gradual do medicamento a partir do músculo. As precauções e considerações sobre as interações e os efeitos dos componentes individuais permanecem as mesmas para ambas as vias de administração.

12. ANTIESPASMÓDICO

✿ Butilbrometo de Escopolamina 10 mg & 10 mg/mL solução oral & 20 mg/mL solução injetável

Interações:

O butilbrometo de escopolamina pode interagir com outros medicamentos, principalmente devido aos seus efeitos anticolinérgicos:

- Outros anticolinérgicos (anticíclicos, alguns anti-histamínicos, alguns antipsicóticos, quinidina, amantadina, disopiramida): A coadministração pode potencializar os efeitos anticolinérgicos, como boca seca, visão turva, retenção urinária, constipação e taquicardia.
- Antagonistas dopaminérgicos (metoclopramida, domperidona): O butilbrometo de escopolamina pode antagonizar os efeitos desses medicamentos na motilidade gastrointestinal.
- Agonistas beta-adrenérgicos (salbutamol, terbutalina): Pode aumentar a taquicardia.
- Opioides: A coadministração pode aumentar o risco de constipação grave.
- Álcool: O consumo de álcool pode potencializar os efeitos sedativos dos anticolinérgicos.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia do butilbrometo de escopolamina. Sua administração é geralmente guiada pela necessidade de alívio dos sintomas espasmódicos, sem uma relação estabelecida com os ritmos circadianos.

Mecanismo de Ação:

O butilbrometo de escopolamina é um antagonista muscarínico não seletivo. Ele age bloqueando os receptores muscarínicos da acetilcolina localizados na musculatura lisa dos órgãos internos. Ao bloquear a ação da acetilcolina nesses receptores, o butilbrometo de escopolamina causa:

Relaxamento da musculatura lisa: Reduzindo espasmos e cólicas no trato gastrointestinal, biliar e urinário.

Diminuição das secreções: Inibe as secreções gástricas, intestinais e salivares (efeito anticolinérgico).

Redução da motilidade gastrointestinal: Diminui o peristaltismo.

O butilbrometo de escopolamina possui baixa penetração no sistema nervoso central, o que limita seus efeitos colaterais centrais em comparação com a escopolamina (hioscina) não quaternária.

Farmacocinética:

A farmacocinética do butilbrometo de escopolamina varia dependendo da via de administração:

- Comprimidos e Solução Oral:

Absorção: A absorção oral é errática e incompleta (cerca de 8%). A concentração plasmática máxima é atingida em aproximadamente 1-2 horas.

Distribuição: Distribui-se amplamente pelos tecidos, mas com baixa penetração no SNC devido à sua natureza quaternária. Liga-se moderadamente às proteínas plasmáticas (cerca de 4,4%).

Metabolismo: É metabolizado principalmente por hidrólise enzimática no fígado.

Eliminação: A eliminação ocorre principalmente pela urina (cerca de 50% da dose) na forma inalterada e como metabólitos. Uma pequena porção é excretada nas fezes. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 5 horas.

- Solução Injetável Intramuscular:

- Absorção: A absorção após administração intramuscular é mais rápida e completa em comparação com a via oral. A concentração plasmática máxima é atingida em poucos minutos.

- Distribuição, Metabolismo e Eliminação: São semelhantes aos da via oral, mas com um início de ação mais rápido e, possivelmente, concentrações plasmáticas mais elevadas inicialmente.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica do butilbrometo de escopolamina está relacionada ao seu efeito antiespasmódico nos órgãos internos:

- Alívio de cólicas e espasmos: É eficaz no alívio de cólicas abdominais, espasmos intestinais, cólicas biliares e cólicas renais, relaxando a musculatura lisa desses órgãos.

- Redução da dor: Ao aliviar os espasmos, contribui para a redução da dor associada.

- Efeitos anticolinérgicos: Além do efeito antiespasmódico, pode causar efeitos colaterais anticolinérgicos dose-dependentes, como boca seca, taquicardia, visão turva e dificuldade de micção. Esses efeitos são geralmente mais pronunciados com a via injetável devido à maior biodisponibilidade inicial.

A escolha da apresentação (oral ou injetável) depende da intensidade e da urgência do tratamento. A formulação injetável intramuscular proporciona um alívio mais rápido e potente dos sintomas agudos. As formulações orais são mais adequadas para o tratamento de sintomas leves a moderados ou para uso ambulatorial.

⌘ Butilbrometo de Escopolamina + Dipirona Sódica 6,67 mg/mL +333,4 mg/mL
solução oral & 4mg + 500mg/ml solução injetável & 10 mg + 250 mg
comprimido

Interações:

As interações potenciais decorrem dos componentes individuais:

- Butilbrometo de Escopolamina:

- Outros anticolinérgicos: Potencialização dos efeitos anticolinérgicos (boca seca, visão turva, retenção urinária, constipação, taquicardia).

- Antagonistas dopaminérgicos (metoclopramida, domperidona): Antagonismo dos efeitos na motilidade gastrointestinal.

- Agonistas beta-adrenérgicos: Possível aumento da taquicardia.

- Opioides: Aumento do risco de constipação grave.
- Álcool: Potencialização dos efeitos sedativos.
- Dipirona Sódica:
 - Metotrexato: Aumento dos níveis séricos de metotrexato e risco de toxicidade.
 - Ciclosporina: Redução dos níveis séricos de ciclosporina.
 - Lítio: Possível redução dos níveis séricos de lítio.
 - Ácido acetilsalicílico (AAS): Redução do efeito antiplaquetário do AAS.
 - Clorpromazina: Risco de hipotermia.
 - Barbitúricos: Possível redução da eficácia da dipirona.
 - Álcool: Potencialização dos efeitos do álcool.

- Combinação:

A combinação pode influenciar a motilidade gastrointestinal, o que teoricamente poderia alterar a absorção de outros medicamentos. No entanto, a relevância clínica dessa interação específica para esta combinação não é amplamente documentada. Os efeitos anticolinérgicos da escopolamina podem, em teoria, influenciar a farmacocinética da dipirona, mas não há dados clínicos significativos que confirmem essa interação de forma relevante.

É importante informar o médico sobre todos os medicamentos em uso antes de iniciar o tratamento com esta combinação.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia específica desta combinação de butilbrometo de escopolamina e dipirona sódica. A administração é geralmente guiada pela necessidade de alívio dos sintomas (dor e espasmos), sem uma relação estabelecida com os ritmos circadianos.

Mecanismo de Ação:

A combinação atua em diferentes pontos para aliviar a dor e o desconforto associados a espasmos:

- Butilbrometo de Escopolamina: Antagonista muscarínico não seletivo que relaxa a musculatura lisa do trato gastrointestinal, biliar e urinário, aliviando espasmos e cólicas. Possui baixa penetração no SNC.
- Dipirona Sódica: Analgésico, antipirético e espasmolítico não opioide. Seu mecanismo de ação não é completamente elucidado, mas envolve a inibição da ciclo-oxigenase (COX), principalmente no SNC, reduzindo a produção de prostaglandinas envolvidas na dor e na inflamação. Possui também ação no sistema nervoso central e efeito relaxante sobre a musculatura lisa.

A combinação visa um alívio sinérgico ou complementar da dor e dos espasmos, atuando tanto no relaxamento da musculatura lisa quanto na modulação da percepção da dor.

Farmacocinética:

A farmacocinética da combinação reflete a farmacocinética de seus componentes individuais, com possíveis variações dependendo da apresentação:

- Butilbrometo de Escopolamina:

- Solução Oral: Absorção errática e incompleta (cerca de 8%). Tmax: 1-2 horas. Meia-vida: ~5 horas.
- Solução Injetável IM: Absorção mais rápida e completa que a via oral. Tmax: poucos minutos. Meia-vida: ~5 horas.

Comprimido: Semelhante à solução oral em termos de absorção.

- Dipirona Sódica:

- Solução Oral: Rápida e quase completa absorção. Tmax: 30-90 minutos. Meia-vida do metabólito ativo (4-MAA): ~2-3 horas.
- Solução Injetável IM: Rápida e completa absorção. Tmax: 30-60 minutos. Meia-vida do metabólito ativo (4-MAA): ~2-3 horas.
- Comprimido: Rápida absorção. Tmax: 30-70 minutos. Meia-vida do metabólito ativo (4-MAA): ~2-3 horas.

A administração intramuscular da solução injetável proporcionará um início de ação

mais rápido para ambos os componentes em comparação com as apresentações orais.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica da combinação resulta dos efeitos farmacológicos de cada componente:

- Alívio da dor: A dipirona atua como analgésico, reduzindo a percepção da dor.
- Alívio de espasmos e cólicas: O butilbrometo de escopolamina relaxa a musculatura lisa, aliviando os espasmos.
- Redução da intensidade da dor associada a espasmos: A combinação visa um alívio mais eficaz da dor causada por contrações musculares involuntárias nos tratos gastrointestinal, biliar e urinário.

A escolha da apresentação (oral ou injetável) dependerá da intensidade dos sintomas e da necessidade de um alívio mais rápido. A solução injetável intramuscular é indicada para dor e cólicas mais intensas que requerem ação rápida. As apresentações orais são mais adequadas para sintomas leves a moderados ou para uso ambulatorial. É importante considerar os potenciais efeitos colaterais de ambos os fármacos ao utilizar esta combinação.

13. ANTIFIBRINOLÍTICO

13.1 Inibidores da Fibrinólise

✳ Ácido Tranexâmico 50 mg/mL

Interações:

O ácido tranexâmico pode interagir com os seguintes medicamentos:

- Outros antifibrinolíticos (aprotinina): A coadministração pode aumentar o risco de eventos trombóticos. O uso concomitante geralmente não é recomendado.
- Complexos de fatores de coagulação ativados (fator IX complexo): A coadministração pode aumentar o risco de eventos trombóticos.
- Contraceptivos hormonais combinados (estrogênio e progestagênio): Podem aumentar o risco de eventos tromboembólicos venosos e arteriais. O uso concomitante em pacientes com fatores de risco para trombose deve ser avaliado cuidadosamente.
- Tretinoína oral: A coadministração pode aumentar o risco de eventos trombóticos, incluindo trombose intracraniana. Evitar o uso concomitante.
- Agentes hemostáticos: Pode haver um efeito aditivo na hemostasia.
- Medicamentos que afetam a fibrinólise (estreptoquinase, alteplase): O ácido tranexâmico pode antagonizar o efeito desses medicamentos.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia do ácido tranexâmico. Sua administração é geralmente guiada pela necessidade de prevenir ou tratar hemorragias em momentos específicos relacionados ao risco de sangramento (por exemplo, antes, durante ou após cirurgias, durante sangramentos menstruais intensos), sem uma relação estabelecida com os ritmos circadianos.

Mecanismo de Ação:

O ácido tranexâmico exerce seu efeito antifibrinolítico atuando como um inibidor competitivo do plasminogênio. O plasminogênio é uma proteína plasmática que é ativada para plasmina. A plasmina é uma enzima fibrinolítica que degrada a fibrina, a principal proteína estrutural dos coágulos sanguíneos.

O ácido tranexâmico se liga aos sítios de ligação da lisina no plasminogênio e na plasmina, bloqueando a sua interação com a fibrina. Ao inibir a ligação da plasmina à fibrina, o ácido tranexâmico impede a fibrinólise (a quebra do coágulo), ajudando a manter a integridade do coágulo sanguíneo e a reduzir o sangramento.

Farmacocinética:

- Absorção: O ácido tranexâmico é bem absorvido após administração oral, com

biodisponibilidade de aproximadamente 30-50%. A administração intravenosa resulta em biodisponibilidade imediata e completa. A administração intramuscular também leva a boa absorção.

- **Distribuição:** O ácido tranexâmico distribui-se rapidamente pelos tecidos e fluidos corporais, incluindo o líquido sinovial, peritoneal, pleural, humor aquoso e LCR. Atravessa a barreira placentária. A ligação a proteínas plasmáticas é baixa (cerca de 3%).
- **Metabolismo:** O ácido tranexâmico sofre mínima biotransformação.
- **Eliminação:** A principal via de eliminação é a excreção renal por filtração glomerular, na forma inalterada. Mais de 90% da dose administrada por via intravenosa é excretada na urina dentro de 24 horas. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 2-3 horas. A eliminação é reduzida em pacientes com insuficiência renal, exigindo ajuste de dose. O ácido tranexâmico é removido por hemodiálise.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica do ácido tranexâmico está relacionada à sua capacidade de inibir a fibrinólise, reduzindo ou prevenindo hemorragias.

- **Redução do sangramento:** O ácido tranexâmico é eficaz na redução do sangramento em diversas condições, incluindo sangramento menstrual intenso (menorragia), sangramento pós-cirúrgico, sangramento pós-parto, sangramento associado a trauma e epistaxe (sangramento nasal).
- **Prevenção de hemorragias:** Pode ser utilizado profilaticamente em situações de alto risco de sangramento, como em cirurgias com grande potencial de perda sanguínea.
- **Efeito na permeabilidade vascular:** Alguns estudos sugerem que o ácido tranexâmico pode ter um efeito na redução da permeabilidade vascular em condições como o angioedema hereditário.

A dose e a via de administração do ácido tranexâmico dependem da condição clínica a ser tratada e da gravidade do sangramento ou do risco de sangramento. A solução injetável permite uma administração rápida em situações agudas ou perioperatórias.

As apresentações orais são adequadas para condições crônicas ou para uso ambulatorial. É importante considerar o risco de eventos trombóticos ao utilizar o ácido tranexâmico, especialmente em pacientes com fatores de risco preexistentes.

14. BRONCODILATADORES

14.1 Agonistas Seletivos dos Receptores β_2 Adrenérgicos

✿ Sulfato de Terbutalina 0,5 mg/mL

Interações:

O sulfato de terbutalina pode interagir com diversos medicamentos:

- **Outros agonistas beta-adrenérgicos (salbutamol, fenoterol):** A coadministração pode levar a efeitos cardiovasculares aditivos, como taquicardia e tremores. O uso concomitante geralmente requer cautela e monitorização.
- **Antagonistas beta-adrenérgicos (propranolol, metoprolol):** Podem bloquear os efeitos broncodilatadores da terbutalina. Pacientes com asma geralmente não devem usar betabloqueadores não seletivos. Betabloqueadores seletivos (beta-1) podem ter menor probabilidade de interagir, mas ainda exigem cautela.
- **Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) e antidepressivos tricíclicos:** Podem potencializar os efeitos cardiovasculares da terbutalina, aumentando o risco de taquicardia, hipertensão e arritmias.
- **Diuréticos (furosemida, hidroclorotiazida):** O uso concomitante pode exacerbar a hipocalcemia induzida pelos agonistas beta-2 adrenérgicos.
- **Recomenda-se monitorar os níveis de potássio sérico.**

- Corticosteroides (prednisona, budesonida): Embora frequentemente utilizados em conjunto no tratamento da asma, podem aumentar o risco de hipocalcemia.
- Derivados da xantina (teofilina, aminofilina): Podem ter efeitos sinérgicos na broncodilatação, mas também podem aumentar o risco de efeitos cardiovasculares, como taquicardia e arritmias.
- Anestésicos halogenados (halotano): A coadministração pode aumentar o risco de arritmias cardíacas.
- Agentes antidiabéticos: Os agonistas beta-2 adrenérgicos podem aumentar os níveis de glicose sanguínea, exigindo ajuste da dose dos antidiabéticos em pacientes diabéticos.

Cronofarmacologia:

Alguns estudos sugerem variações circadianas na função pulmonar e na resposta aos broncodilatadores. Em geral, a broncoconstrição tende a ser pior durante a noite e no início da manhã. A administração de broncodilatadores de longa ação à noite pode ser benéfica para alguns pacientes com asma noturna. No entanto, para a terbutalina injetável, que é geralmente utilizada em situações agudas ou para alívio rápido, o momento da administração é mais dependente da necessidade clínica imediata do que dos ritmos circadianos. As formulações de terbutalina oral de liberação prolongada podem ser consideradas em relação aos sintomas noturnos, mas a formulação injetável é para alívio rápido.

Mecanismo de Ação:

O sulfato de terbutalina é um agonista seletivo dos receptores beta-2 adrenérgicos. Esses receptores estão localizados principalmente na musculatura lisa dos brônquios. Ao se ligar aos receptores beta-2, a terbutalina ativa a enzima adenil ciclase, que aumenta a produção de AMP cíclico (AMPc) intracelular. O aumento do AMPc leva à ativação da proteína quinase A, que, por sua vez, causa:

- Relaxamento da musculatura lisa brônquica: Resultando em broncodilatação e alívio do broncoespasmo.
 - Inibição da liberação de mediadores inflamatórios: De mastócitos e basófilos, como histamina e leucotrienos, contribuindo para a redução da inflamação nas vias aéreas.
 - Aumento da depuração mucociliar: Facilitando a remoção do muco das vias aéreas.
- A seletividade da terbutalina pelos receptores beta-2 adrenérgicos é maior do que pelos receptores beta-1 adrenérgicos (predominantes no coração), o que teoricamente minimiza os efeitos cardiovasculares, embora em doses elevadas essa seletividade possa ser perdida.

Farmacocinética:

- Absorção: A terbutalina é rapidamente absorvida após administração subcutânea ou intramuscular, com concentrações plasmáticas de pico atingidas em aproximadamente 30-60 minutos. A biodisponibilidade por via oral é de cerca de 30-50% devido ao metabolismo de primeira passagem. A formulação injetável tem biodisponibilidade de 100%.
- Distribuição: A terbutalina distribui-se amplamente pelos tecidos do corpo. A ligação a proteínas plasmáticas é baixa (cerca de 25%). Atravessa a barreira placentária.
- Metabolismo: A terbutalina é metabolizada no fígado por sulfatação e glucuronidação.
- Eliminação: A terbutalina e seus metabólitos são eliminados principalmente pela urina. Cerca de 60% da dose administrada por via intravenosa é excretada inalterada na urina. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 3-4 horas.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica do sulfato de terbutalina está relacionada à sua ação agonista nos receptores beta-2 adrenérgicos, resultando em broncodilatação rápida e alívio dos sintomas de broncoespasmo.

- Broncodilatação rápida e eficaz: A terbutalina injetável proporciona um alívio rápido da obstrução do fluxo de ar em situações agudas de asma ou broncoespasmo.
- Duração da ação: A duração do efeito broncodilatador da terbutalina injetável é

geralmente de 3 a 6 horas.

- Efeitos cardiovasculares: Devido à sua ação agonista beta-adrenérgica, a terbutalina pode causar efeitos cardiovasculares, como taquicardia, palpitações e aumento da pressão arterial, especialmente em doses elevadas ou em pacientes sensíveis

- Outros efeitos colaterais: Podem ocorrer tremores, ansiedade, cefaleia e hipocalcemia, especialmente em doses elevadas ou com uso prolongado.

A terbutalina injetável é uma ferramenta importante no manejo agudo do broncoespasmo, mas seu uso deve ser monitorado devido aos potenciais efeitos colaterais sistêmicos. A dose e a frequência da administração dependem da gravidade da condição e da resposta individual do paciente.

Sulfato de Salbutamol 0,4 mg/mL

Interações:

O sulfato de salbutamol pode interagir com diversos medicamentos:

- Outros agonistas beta-adrenérgicos (terbutalina, fenoterol): A coadministração pode levar a efeitos cardiovasculares aditivos, como taquicardia e tremores. O uso concomitante geralmente requer cautela e monitorização.

- Antagonistas beta-adrenérgicos (propranolol, metoprolol): Podem bloquear os efeitos broncodilatadores do salbutamol. Pacientes com asma geralmente não devem usar betabloqueadores não seletivos. Betabloqueadores seletivos (beta-1) podem ter menor probabilidade de interagir, mas ainda exigem cautela.

- Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) e antidepressivos tricíclicos: Podem potencializar os efeitos cardiovasculares do salbutamol, aumentando o risco de taquicardia, hipertensão e arritmias.

- Diuréticos (furosemida, hidroclorotiazida): O uso concomitante pode exacerbar a hipocalcemia induzida pelos agonistas beta-2 adrenérgicos. Recomenda-se monitorar os níveis de potássio sérico.

Corticosteroides (prednisona, budesonida): Embora frequentemente utilizados em conjunto no tratamento da asma, podem aumentar o risco de hipocalcemia.

- Derivados da xantina (teofilina, aminofilina): Podem ter efeitos sinérgicos na broncodilatação, mas também podem aumentar o risco de efeitos cardiovasculares, como taquicardia e arritmias.

- Digoxina: Pode haver um aumento do risco de arritmias cardíacas.

- Anestésicos halogenados (halotano): A coadministração pode aumentar o risco de arritmias cardíacas.

- Agentes antidiabéticos: Os agonistas beta-2 adrenérgicos podem aumentar os níveis de glicose sanguínea, exigindo ajuste da dose dos antidiabéticos em pacientes diabéticos.

Cronofarmacologia:

Assim como outros agonistas beta-2 adrenérgicos, existem evidências de variações circadianas na função pulmonar e na resposta ao salbutamol. A broncoconstrição tende a ser mais pronunciada durante a noite e no início da manhã. Alguns pacientes podem se beneficiar da administração de salbutamol de longa ação (quando indicado) à noite para controlar os sintomas noturnos. No entanto, a solução para nebulização de salbutamol (0,4 mg/mL) é geralmente utilizada para alívio rápido dos sintomas agudos, e o momento da administração é mais dependente da necessidade imediata do que dos ritmos circadianos.

Mecanismo de Ação:

O sulfato de salbutamol é um agonista seletivo dos receptores beta-2 adrenérgicos, localizados principalmente na musculatura lisa dos brônquios. Ao se ligar a esses receptores, o salbutamol ativa a enzima adenil ciclase, que aumenta a produção intracelular de AMP cíclico (AMPc). O aumento do AMPc ativa a proteína quinase A, que causa:

- Relaxamento da musculatura lisa brônquica: Resultando em broncodilatação e alívio do broncoespasmo, facilitando o fluxo de ar para os pulmões.
- Inibição da liberação de mediadores inflamatórios: De mastócitos e basófilos, como histamina e leucotrienos, contribuindo para a redução da resposta inflamatória nas vias aéreas.
- Aumento da depuração mucociliar: Facilitando a remoção do muco das vias aéreas. A seletividade do salbutamol pelos receptores beta-2 adrenérgicos é maior do que pelos receptores beta-1 adrenérgicos (predominantes no coração), o que minimiza os efeitos cardiovasculares em doses terapêuticas. No entanto, em doses elevadas, essa seletividade pode ser perdida.

Farmacocinética:

- Absorção: O salbutamol é rapidamente absorvido após inalação (via nebulizador ou inalador de dose medida), com efeito broncodilatador geralmente ocorrendo dentro de 5 a 15 minutos. A absorção sistêmica após inalação é variável e depende de fatores como o dispositivo utilizado e a técnica de inalação. O salbutamol também pode ser administrado por via oral, com absorção rápida, mas com maior metabolismo de primeira passagem, resultando em menor biodisponibilidade sistêmica. A formulação para nebulização é primariamente para efeito local nas vias aéreas, mas alguma absorção sistêmica ocorre.
- Distribuição: O salbutamol distribui-se amplamente pelo corpo. A ligação a proteínas plasmáticas é baixa (cerca de 10%). Atravessa a barreira placentária.
- Metabolismo: O salbutamol é metabolizado no fígado por sulfatação para um metabólito inativo.
- Eliminação: O salbutamol e seu metabólito são eliminados principalmente pela urina. Uma pequena porção é excretada nas fezes. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 2 a 4 horas.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica do sulfato de salbutamol está relacionada à sua ação agonista nos receptores beta-2 adrenérgicos nas vias aéreas, resultando em broncodilatação rápida e alívio dos sintomas de broncoespasmo, como chiado, falta de ar e aperto no peito.

- Broncodilatação rápida e eficaz: O salbutamol é um broncodilatador de curta ação (SABA) que proporciona alívio rápido dos sintomas agudos de asma e outras condições com obstrução das vias aéreas.
 - Duração da ação: O efeito broncodilatador do salbutamol geralmente dura de 4 a 6 horas.
 - Efeitos sistêmicos: Embora a formulação para nebulização vise principalmente o efeito local, alguma absorção sistêmica pode ocorrer, levando a efeitos colaterais como tremores, taquicardia, palpitações, cefaleia e ansiedade, especialmente em doses elevadas ou em pacientes sensíveis. A hipocalcemia também é um potencial efeito colateral, especialmente em terapias prolongadas ou em combinação com outros medicamentos que reduzem o potássio sérico.
- O salbutamol para nebulização é uma ferramenta essencial no manejo dos sintomas agudos do broncoespasmo. A dose e a frequência da administração devem ser ajustadas de acordo com a gravidade dos sintomas e a resposta individual do paciente, seguindo as orientações médicas.

14.2 Derivado do Teofilinato de Etilenodiamina

⌘ Aminofilina 100 mg & 24mg/mL injetável

Interações:

A aminofilina possui diversas interações medicamentosas importantes:

- Adrenocorticoides, glicocorticoides e mineralocorticoides: O uso concomitante com aminofilina e injeção de cloreto de sódio pode resultar em hipernatremia (níveis

elevados de sódio no sangue).

- Fenitoína, primidona ou rifampicina: Podem estimular o metabolismo hepático da teofilina, aumentando sua depuração e diminuindo suas concentrações séricas. Pode ser necessário ajustar a dose da aminofilina e da fenitoína.
- Betabloqueadores: O uso simultâneo pode resultar em inibição mútua dos efeitos terapêuticos. Além disso, pode haver diminuição da depuração da teofilina, especialmente em fumantes.
- Cimetidina, eritromicina, ranitidina ou troleandomicina: Podem diminuir a depuração hepática da teofilina, resultando em concentrações séricas aumentadas e risco de toxicidade.
- Fumo: A cessação do hábito de fumar pode aumentar os efeitos terapêuticos da teofilina, diminuindo seu metabolismo e elevando a concentração sérica. Ajustes na dose podem ser necessários.
- Halotano: A anestesia com halotano em pacientes utilizando aminofilina pode causar taquicardia sinusal ou arritmias ventriculares.
- Simpatomiméticos: Evitar a administração concomitante, pois podem ocorrer efeitos cardiovasculares aditivos.
- Ciclosporina, lítio, metotrexato: A aminofilina pode alterar as concentrações séricas dessas drogas.

Cronofarmacologia:

Estudos sugerem que os sintomas da asma podem piorar durante a noite e no início da manhã. A teofilina, o componente ativo da aminofilina, apresenta alguma variação diurna na sua farmacocinética, com uma eliminação mais lenta à noite em alguns indivíduos. No entanto, para a aminofilina injetável, utilizada frequentemente em situações agudas, o momento da administração é geralmente ditado pela necessidade clínica imediata. Formulações orais de liberação controlada de teofilina podem ser consideradas para otimizar o controle noturno dos sintomas, mas a cronofarmacologia não é um fator primário na administração da formulação injetável.

Mecanismo de Ação:

O mecanismo de ação exato da aminofilina não é completamente elucidado, mas acredita-se que envolva:

- Inibição da fosfodiesterase: A aminofilina inibe competitivamente as isoenzimas da fosfodiesterase (PDE), enzimas que degradam o AMP cíclico (AMPc). A inibição da PDE leva ao aumento das concentrações intracelulares de AMPc no músculo liso brônquico, promovendo o relaxamento e a broncodilatação.
- Antagonismo dos receptores de adenosina: A aminofilina pode bloquear os receptores de adenosina, que podem causar broncoconstrição em algumas pessoas.
- Outros efeitos: A aminofilina também pode influenciar a liberação de cálcio intracelular, inibir a liberação de histamina e leucotrienos, e aumentar a contratilidade do diafragma. Além disso, pode estimular o centro respiratório medular, aumentando sua sensibilidade ao dióxido de carbono.

Farmacocinética:

- Absorção: A aminofilina é administrada por via intravenosa, garantindo biodisponibilidade imediata e completa. A injeção intramuscular é geralmente dolorosa e deve ser considerada apenas se absolutamente necessária.
- Distribuição: A teofilina, o componente ativo, distribui-se amplamente pelos fluidos corporais. A ligação a proteínas plasmáticas é de aproximadamente 60% em adultos, mas pode ser menor em recém-nascidos e pacientes com doença hepática. Atravessa a barreira placentária e é excretada no leite materno.
- Metabolismo: A teofilina é metabolizada principalmente no fígado pelas enzimas do citocromo P450 (CYP1A2 e CYP3A4) por desmetilação e oxidação. O metabolismo é influenciado por fatores genéticos, idade, tabagismo e outras medicações.
- Eliminação: Os metabólitos da teofilina são excretados principalmente pela urina. A meia-vida da teofilina varia consideravelmente (3-12 horas em adultos não fumantes, 2-5 horas em fumantes, 1-5 horas em crianças e 20-30 horas em recém-nascidos).

prematureos). A meia-vida pode ser prolongada em pacientes com insuficiência cardíaca, doença hepática ou infecções virais.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica da aminofilina está relacionada à sua capacidade de causar broncodilatação e melhorar a função respiratória.

- Broncodilatação: A aminofilina relaxa a musculatura lisa das vias aéreas, reduzindo o broncoespasmo e facilitando o fluxo de ar.
- Melhora da contratilidade diafragmática: Pode aumentar a força de contração do diafragma, o principal músculo da respiração.
- Efeitos cardiovasculares: Em doses terapêuticas, pode ocorrer taquicardia leve e aumento do débito cardíaco. Em doses tóxicas, podem ocorrer arritmias graves.
- Efeitos no SNC: Pode causar estimulação do sistema nervoso central, resultando em ansiedade, tremores, insônia e, em doses elevadas, convulsões.
- Efeitos gastrointestinais: Náuseas e vômitos são efeitos colaterais comuns, especialmente com concentrações séricas elevadas.

Devido à variabilidade na farmacocinética e ao estreito índice terapêutico da teofilina, a monitorização dos níveis séricos é crucial para otimizar a eficácia e minimizar o risco de toxicidade durante o tratamento com aminofilina.

15. ESTIMULANTES CARDÍACOS

15.1 Amina Simpatomimética

⌘ Hemitartrato de Metaraminol 10 mg/mL

Interações:

O metaraminol pode interagir com diversos medicamentos, potencializando seus efeitos ou causando reações adversas:

- Inibidores da Monoaminoxidase (IMAOs): A coadministração é contraindicada devido ao risco de crise hipertensiva grave, arritmias cardíacas e cefaleia intensa. Deve-se aguardar pelo menos duas semanas após a interrupção do IMAO para administrar metaraminol.
 - Antidepressivos tricíclicos: Podem potencializar os efeitos pressores do metaraminol, aumentando o risco de hipertensão e arritmias. Recomenda-se cautela e monitorização da pressão arterial.
 - Digitálicos: A coadministração pode aumentar o risco de arritmias cardíacas.
 - Anestésicos halogenados (halotano, ciclopropano): Podem sensibilizar o miocárdio aos efeitos arritmogênicos dos simpatomiméticos, incluindo o metaraminol.
 - Fenotiazínicos: Podem reduzir o efeito pressor do metaraminol.
 - Bloqueadores alfa-adrenérgicos: Antagonizam os efeitos vasoconstritores do metaraminol.
 - Bloqueadores beta-adrenérgicos: Podem alterar a resposta pressora ao metaraminol, com potencial para aumento da pressão arterial ou bradicardia reflexa.
 - Ocitócicos: A administração concomitante pode levar a hipertensão grave.
- Vasopressores (epinefrina, norepinefrina, dopamina): A coadministração pode resultar em efeitos pressores aditivos, aumentando o risco de hipertensão excessiva e arritmias. Geralmente não é recomendada.
- Glicosídeos cardíacos: Aumento do risco de arritmias cardíacas.
 - Hormônios tireoidianos: Podem aumentar os efeitos do metaraminol
 - Ergotamina e derivados: Aumento do risco de vasoconstrição periférica e hipertensão.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia do metaraminol. Sua administração é determinada pela necessidade imediata de elevar a pressão arterial em situações de hipotensão aguda grave, sem relação com os ritmos circadianos.

Mecanismo de Ação:

O metaraminol é um agonista adrenérgico com efeitos mistos, atuando tanto direta quanto indiretamente nos receptores adrenérgicos:

- **Ação direta:** Estimula os receptores alfa-1 adrenérgicos, causando vasoconstrição arteriolar e venosa, o que leva ao aumento da resistência periférica total e do retorno venoso, elevando a pressão arterial. Possui atividade beta-1 adrenérgica mínima, resultando em pouco efeito direto na frequência e contratilidade cardíaca em doses terapêuticas.

- **Ação indireta:** Desloca a norepinefrina (noradrenalina) dos seus locais de armazenamento pré-sinápticos nos neurônios simpáticos, aumentando a liberação de norepinefrina, que por sua vez estimula os receptores adrenérgicos.

O efeito predominante do metaraminol é o aumento da pressão arterial devido à vasoconstrição. Em doses elevadas, pode ocorrer alguma estimulação beta-1 cardíaca.

Farmacocinética:

- **Absorção:** O metaraminol é administrado por via intravenosa (IV) ou intramuscular (IM). A administração IV proporciona um início de ação rápido (1-2 minutos) e biodisponibilidade imediata. A absorção após administração IM é mais lenta (início em 5-10 minutos) e a biodisponibilidade é completa

- **Distribuição:** O metaraminol distribui-se rapidamente pelos tecidos. Sua ligação a proteínas plasmáticas é mínima.

- **Metabolismo:** O metaraminol é metabolizado no fígado por desaminação e conjugação.

- **Eliminação:** A eliminação ocorre principalmente por excreção renal dos metabólitos. Uma pequena quantidade é excretada na forma inalterada. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 2-9 horas, podendo ser prolongada em pacientes com insuficiência renal.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica do metaraminol está relacionada aos seus efeitos no sistema cardiovascular, resultando em um aumento da pressão arterial.

- **Aumento da pressão arterial:** O principal efeito é a elevação da pressão arterial devido à vasoconstrição arteriolar e venosa.

- **Efeito na frequência cardíaca:** Pode ocorrer bradicardia reflexa em resposta ao aumento da pressão arterial. Em doses elevadas, pode haver um aumento direto da frequência cardíaca devido à estimulação beta-1.

- **Efeito no débito cardíaco:** O efeito no débito cardíaco é variável e depende do estado cardiovascular do paciente. O aumento da pós-carga (resistência periférica) pode diminuir o débito cardíaco em pacientes com função ventricular comprometida.

- **Vasoconstrição periférica:** Pode levar à redução do fluxo sanguíneo em extremidades, rins e outros órgãos, especialmente em doses elevadas ou com uso prolongado.

O metaraminol é indicado para o tratamento da hipotensão aguda grave, como a que ocorre durante ou após cirurgias, em choque séptico (como adjuvante), e em outras condições de emergência com pressão arterial perigosamente baixa. Seu uso requer monitorização contínua da pressão arterial e da frequência cardíaca.

15.2 Antiarrímico

✿ Adenosina 3 mg/mL

Interações:

A adenosina pode interagir com diversos medicamentos, alterando sua eficácia ou aumentando o risco de efeitos colaterais:

- **Bloqueadores neuromusculares (succinilcolina):** A adenosina pode potencializar o bloqueio neuromuscular induzido pela succinilcolina. Pode ser necessário reduzir a dose de succinilcolina.
- **Dipiridamol:** Inibe a captação celular da adenosina, potencializando seus efeitos farmacológicos. A dose de adenosina deve ser significativamente reduzida (por exemplo, para 1/4 da dose usual) em pacientes recebendo dipiridamol.
- **Teofilina e outras metilxantinas (cafeína):** Antagonizam os efeitos da adenosina, podendo ser necessárias doses mais elevadas de adenosina para obter o efeito desejado.
- **Carbamazepina:** Pode aumentar o efeito bloqueador cardíaco da adenosina, levando a um maior risco de bradicardia e bloqueio atrioventricular.
- **Bloqueadores beta-adrenérgicos:** Podem potencializar os efeitos bradicárdicos da adenosina.
- **Bloqueadores dos canais de cálcio (verapamil, diltiazem):** Podem potencializar os efeitos bradicárdicos e depressivos da condução AV da adenosina, aumentando o risco de bloqueio AV. A coadministração requer cautela e monitorização ECG contínua.
- **Digoxina:** Pode aumentar o risco de bradicardia e bloqueio AV.
- **Nitratos:** Podem potencializar os efeitos vasodilatadores da adenosina.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia da adenosina. Sua administração é reservada para o tratamento agudo de arritmias supraventriculares e é administrada conforme a necessidade clínica imediata, sem relação com os ritmos circadianos.

Mecanismo de Ação:

A adenosina é um nucleosídeo purínico endógeno que atua principalmente através da ativação dos receptores A1 da adenosina localizados nas células do nó sinoatrial (SA), nó atrioventricular (AV) e nos cardiomiócitos. Seus principais efeitos incluem:

- **Retardo da condução no nó AV:** A ativação dos receptores A1 aumenta a efluxo de potássio e inibe o influxo de cálcio, hiperpolarizando as células do nó AV e diminuindo a velocidade de condução dos impulsos elétricos através do nó.
- **Supressão da automaticidade do nó SA:** A adenosina pode diminuir a frequência de disparo do nó SA.
- **Vasodilatação coronariana:** A ativação dos receptores A2A da adenosina nas arteríolas coronárias causa vasodilatação.
- **Broncoconstrição:** A ativação dos receptores A1 pode causar broncoconstrição em pacientes com asma ou hiperreatividade brônquica.

No tratamento da TSVP, o efeito primário da adenosina é o retardo transitório da condução no nó AV, interrompendo o circuito de reentrada responsável pela taquicardia e restaurando o ritmo sinusal normal.

Farmacocinética:

A adenosina possui uma farmacocinética muito rápida e peculiar:

- **Absorção:** Administrada por via intravenosa em bolus rápido, a adenosina atinge concentrações plasmáticas de pico quase instantaneamente. Não é eficaz por via oral devido à rápida degradação.
- **Distribuição:** A adenosina é rapidamente distribuída para os tecidos.
- **Metabolismo:** A adenosina é rapidamente metabolizada no sangue e nos tecidos pela adenosina desaminase em inosina, que não possui atividade farmacológica.

significativa. A inosina é posteriormente metabolizada pela fosforilase de nucleosídeos purínicos em hipoxantina.

- **Eliminação:** Devido ao seu rápido metabolismo, a meia-vida da adenosina é extremamente curta, estimada em menos de 10 segundos. A eliminação ocorre principalmente através da conversão metabólica em inosina.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica da adenosina é caracterizada por seus efeitos cardiovasculares rápidos e transitórios:

- **Conversão de taquicardia supraventricular:** A adenosina é altamente eficaz na conversão rápida da TSVP ao ritmo sinusal normal devido ao seu efeito de bloquear a condução no nó AV.
- **Vasodilatação coronariana:** Pode ser utilizada em exames de imagem cardíaca (cintilografia de perfusão miocárdica) para induzir estresse farmacológico, simulando o efeito do exercício nas artérias coronárias.
- **Bradicardia transitória e bloqueio AV:** A administração de adenosina frequentemente causa uma breve bradicardia sinusal ou bloqueio atrioventricular de primeiro ou segundo grau, que geralmente é autolimitado devido à sua curta meia-vida.
- **Outros efeitos:** Podem ocorrer outros efeitos transitórios como rubor facial, dispneia, dor torácica e cefaleia, também relacionados à sua curta duração de ação.

A adenosina deve ser administrada por via intravenosa rápida, seguida imediatamente por um flush de solução salina, para garantir que uma concentração suficiente do fármaco atinja o coração antes de ser metabolizada. A monitorização ECG contínua é essencial durante a administração.

15.3 Cardiotônico

⌘ Deslanosídeo 0,2 mg/mL

Interações:

O deslanosídeo pode interagir com diversos medicamentos, alterando seus efeitos ou aumentando o risco de toxicidade:

- **Diuréticos (tiazídicos, de alça):** Podem causar hipocalcemia (baixos níveis de potássio), que aumenta a sensibilidade do miocárdio aos efeitos do deslanosídeo, elevando o risco de arritmias e toxicidade digital. A monitorização dos níveis de potássio é essencial.
- **Suplementos de cálcio intravenosos:** A administração rápida pode aumentar o risco de arritmias cardíacas em pacientes digitalizados.
- **Simpatomiméticos:** Podem aumentar o risco de arritmias cardíacas.
- **Bloqueadores beta-adrenérgicos e bloqueadores dos canais de cálcio (verapamil, diltiazem):** Podem aumentar o efeito bradicárdico do deslanosídeo e aumentar o risco de bloqueio atrioventricular.
- **Amiodarona:** Pode aumentar os níveis séricos de deslanosídeo, elevando o risco de toxicidade. A dose de deslanosídeo pode precisar ser reduzida.
- **Quinidina e propafenona:** Podem aumentar os níveis séricos de deslanosídeo.
- **Antibióticos macrolídeos (eritromicina, claritromicina):** Podem aumentar os níveis séricos de deslanosídeo.
- **Tetraciclina:** Podem aumentar os níveis séricos de deslanosídeo.
- **Anfotericina B:** Pode causar hipocalcemia, aumentando o risco de toxicidade digital.
- **Laxantes (uso crônico):** Podem causar perda de potássio, aumentando o risco de toxicidade digital.
- **Glicocorticoides:** Podem causar retenção de sódio e perda de potássio, antagonizando o efeito da digoxina na insuficiência cardíaca e aumentando o risco de toxicidade.
- **Inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA):** Podem

aumentar ou diminuir os níveis de digoxina, com efeitos variáveis.

- Anticoagulantes orais: Os glicosídeos digitálicos podem aumentar ou diminuir o efeito anticoagulante.
- Colestiramina e colestipol: Podem diminuir a absorção oral de digoxina (outros glicosídeos cardíacos podem ser afetados de forma semelhante). A administração deve ser separada por várias horas.
- Metoclopramida e propantelina: Podem alterar a absorção oral de digoxina.
- Omeprazol: Pode aumentar os níveis séricos de digoxina.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia do deslanosídeo. Sua administração é geralmente baseada na necessidade clínica de controlar a frequência cardíaca ou melhorar a contratilidade cardíaca, sem uma relação estabelecida com os ritmos circadianos. A dose e o intervalo de administração são determinados pela resposta do paciente e pela monitorização dos níveis séricos (quando aplicável).

Mecanismo de Ação:

O deslanosídeo, como outros glicosídeos cardíacos, exerce seus efeitos terapêuticos através de dois mecanismos principais:

- Aumento da contratilidade miocárdica (efeito inotrópico positivo): O deslanosídeo inibe a bomba de sódio-potássio ATPase (Na^+/K^+ ATPase) nas membranas das células miocárdicas. Essa inibição leva a um aumento da concentração intracelular de sódio. O aumento do sódio intracelular reduz a atividade do trocador de sódio-cálcio ($\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$), que normalmente remove o cálcio da célula em troca de sódio. A diminuição da saída de cálcio resulta em um aumento da concentração intracelular de cálcio disponível para a contração muscular, fortalecendo a contração do miocárdio e aumentando o débito cardíaco.
- Efeitos eletrofisiológicos: O deslanosídeo afeta a atividade elétrica do coração, particularmente no nó sinoatrial (SA) e no nó atrioventricular (AV). -Ele aumenta o tônus vagal (parassimpático) e diminui a atividade simpática. Isso resulta em:
 - Diminuição da frequência cardíaca (efeito cronotrópico negativo).
 - Retardo da condução no nó AV (efeito dromotrópico negativo), o que é útil no controle da frequência ventricular em arritmias supraventriculares como fibrilação e flutter atrial.
 - Pequenas alterações na refratariedade dos átrios e ventrículos.

Farmacocinética:

- Absorção: O deslanosídeo é administrado por via intravenosa ou intramuscular. A absorção após a administração intramuscular é rápida e completa, com biodisponibilidade de 100%. A biodisponibilidade oral de outros glicosídeos cardíacos (como a digoxina) é variável e incompleta, mas o deslanosídeo é geralmente administrado por via parenteral.
- Distribuição: O deslanosídeo distribui-se amplamente pelos tecidos do corpo. Sua ligação a proteínas plasmáticas é relativamente baixa (cerca de 20-30%). A concentração nos tecidos cardíaco e renal é maior do que no plasma. Atravessa a barreira placentária e é excretado no leite materno em baixas concentrações.
- Metabolismo: O deslanosídeo sofre metabolismo hepático limitado, com uma proporção significativa da dose sendo excretada na forma inalterada.
- Eliminação: A principal via de eliminação é a excreção renal, tanto por filtração glomerular quanto por secreção tubular. A meia-vida de eliminação do deslanosídeo é de aproximadamente 36 horas em pacientes com função renal normal, mas pode ser prolongada em pacientes com insuficiência renal, exigindo ajuste de dose.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica do deslanosídeo é caracterizada por seus efeitos inotrópicos positivos e eletrofisiológicos no coração.

- Aumento da força de contração cardíaca: Melhora o débito cardíaco e alivia os sintomas de insuficiência cardíaca.
- Redução da frequência ventricular em arritmias supraventriculares: Ao retardar a

condução no nó AV, controla a velocidade com que os impulsos atriais chegam aos ventrículos na fibrilação e no flutter atrial.

- Índice terapêutico estreito: A diferença entre a dose terapêutica e a dose tóxica é pequena, o que aumenta o risco de toxicidade digitálica. Os sinais de toxicidade incluem náuseas, vômitos, anorexia, bradicardia, arritmias (incluindo bloqueio AV), confusão mental, fadiga e alterações visuais (visão colorida, halos).
- Influência dos níveis de eletrólitos: A eficácia e a toxicidade do deslanosídeo são fortemente influenciadas pelos níveis séricos de potássio, cálcio e magnésio. A hipocalcemia, a hipercalcemia e a hipomagnesemia aumentam o risco de toxicidade. O uso do deslanosídeo requer monitorização cuidadosa da resposta clínica, da frequência cardíaca, do eletrocardiograma (ECG) e, em alguns casos, dos níveis séricos do glicosídeo e dos eletrólitos. Devido ao seu potencial de toxicidade, outros tratamentos para insuficiência cardíaca e arritmias são frequentemente preferidos, especialmente para uso crônico. O deslanosídeo pode ser utilizado em situações agudas ou quando outras opções não são adequadas.

43.4 Parassimpaticolítico

⌘ Sulfato de Atropina 0,25 mg/mL & 0,50 mg/mL

Interações:

A atropina pode interagir com diversos medicamentos, principalmente devido aos seus efeitos anticolinérgicos:

- Outros anticolinérgicos (anticíclicos, alguns anti-histamínicos, alguns antipsicóticos, quinidina, amantadina, disopirâmida): A coadministração pode potencializar os efeitos anticolinérgicos, como boca seca, visão turva, retenção urinária, constipação e taquicardia.
- Antagonistas dopaminérgicos (metoclopramida, domperidona): A atropina pode antagonizar os efeitos desses medicamentos na motilidade gastrointestinal.
- Agonistas beta-adrenérgicos: Pode aumentar a taquicardia.
- Opioides: A coadministração pode aumentar o risco de constipação grave e retenção urinária.
- Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs): Podem aumentar os efeitos anticolinérgicos da atropina.
- Fenotiazínicos: Podem intensificar os efeitos anticolinérgicos da atropina.
- Digoxina: A atropina pode aumentar a frequência cardíaca, o que pode influenciar a resposta à digoxina.
- Cetoconazol: Pode aumentar a concentração plasmática da atropina.
- Sulfato de potássio: A atropina pode diminuir a motilidade gastrointestinal, o que pode afetar a liberação de potássio de formulações de liberação controlada de sulfato de potássio

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia da atropina. Sua administração é geralmente guiada pela necessidade clínica imediata, dependendo da condição a ser tratada (por exemplo, bradicardia, intoxicação), sem uma relação estabelecida com os ritmos circadianos.

Mecanismo de Ação:

O sulfato de atropina é um antagonista competitivo não seletivo dos receptores muscarínicos da acetilcolina. A acetilcolina é o principal neurotransmissor do sistema nervoso parassimpático. Ao bloquear esses receptores, a atropina inibe os efeitos da estimulação parassimpática, resultando em diversos efeitos fisiológicos:

- Aumento da frequência cardíaca: Bloqueia a ação da acetilcolina no nó sinusal (SA), que normalmente diminui a frequência cardíaca.
- Redução das secreções: Inibe as secreções das glândulas salivares (causando boca

seca), sudoríparas (reduzindo a sudorese), brônquicas (diminuindo a produção de muco) e gástricas (reduzindo a secreção ácida).

- Relaxamento da musculatura lisa: Causa relaxamento da musculatura lisa dos brônquios (broncodilatação), trato gastrointestinal (diminuindo a motilidade), bexiga (podendo causar retenção urinária) e olhos (midríase - dilatação da pupila e cicloplegia - paralisia da acomodação visual).

- Outros efeitos: Pode reduzir o tônus do esfíncter esofágico inferior

Farmacocinética:

- Absorção: A atropina é bem absorvida após administração intramuscular (IM), subcutânea (SC) e intravenosa (IV). A absorção oral é variável e menos completa. A solução injetável proporciona absorção rápida e completa.

- Distribuição: A atropina distribui-se amplamente pelos tecidos do corpo e atravessa a barreira hematoencefálica, podendo causar efeitos no sistema nervoso central. Liga-se às proteínas plasmáticas em cerca de 18%. É excretada no leite materno.

- Metabolismo: A atropina é metabolizada no fígado por hidrólise enzimática, principalmente pela esterase de atropina. A taxa de metabolização varia entre os indivíduos.

- Eliminação: A eliminação ocorre principalmente por excreção renal, com cerca de 50% da dose excretada na forma inalterada dentro de 12 horas. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 2-5 horas em adultos e pode ser mais longa em crianças e idosos

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica da atropina está relacionada aos seus efeitos anticolinérgicos em diversos órgãos e sistemas:

- Efeitos cardiovasculares: Aumento da frequência cardíaca (taquicardia), especialmente em doses mais baixas. Em doses muito altas, pode ocorrer bradicardia paradoxal transitória.

- Efeitos nas secreções: Boca seca, redução da sudorese (podendo levar a hipertermia), diminuição das secreções brônquicas e nasais.

- Efeitos oculares: Midríase (dilatação da pupila), fotofobia e cicloplegia (dificuldade de focalizar objetos próximos).

- Efeitos gastrointestinais: Diminuição da motilidade e do tônus, podendo levar a constipação. Redução da secreção ácida gástrica.

- Efeitos urinários: Relaxamento do detrusor e contração do esfíncter, podendo causar retenção urinária, especialmente em homens com hiperplasia prostática benigna.

- Efeitos no sistema nervoso central: Em doses terapêuticas, pode causar leve excitação, inquietação e confusão (especialmente em idosos). Em doses tóxicas, pode levar a alucinações, delírio, convulsões e coma

A dose de atropina é cuidadosamente ajustada dependendo da indicação clínica e da resposta do paciente, devido ao seu potencial para causar efeitos colaterais significativos.

43.5 Vasopressores, Vasoconstritores e Vasodilatadores

⌘ Cloridrato de Dopamina 5 mg/mL

Interações:

A dopamina pode interagir com diversos medicamentos, alterando seus efeitos ou aumentando o risco de reações adversas:

- Inibidores da Monoaminoxidase (IMAOs): A coadministração é contraindicada devido ao risco de crise hipertensiva grave, arritmias cardíacas e cefaleia intensa. Deve-se aguardar pelo menos duas semanas após a interrupção do IMAO para administrar dopamina.

- Antidepressivos tricíclicos: Podem potencializar os efeitos cardiovasculares da dopamina, aumentando o risco de hipertensão, taquicardia e arritmias. Recomenda-se cautela e monitorização da pressão arterial e frequência cardíaca.
- Bloqueadores beta-adrenérgicos: Podem antagonizar os efeitos beta-1 da dopamina (aumento da contratilidade e frequência cardíaca), resultando em um efeito predominantemente alfa-adrenérgico (vasoconstrição) e possível bradicardia reflexa.
- Fenitoína: A administração intravenosa de dopamina em pacientes recebendo fenitoína pode levar à hipotensão e bradicardia. Recomenda-se cautela e monitorização.
- Anestésicos halogenados (halotano, ciclopropano): Podem sensibilizar o miocárdio aos efeitos arritmogênicos dos simpatomiméticos, incluindo a dopamina.
- Vasopressores (epinefrina, norepinefrina): A coadministração pode resultar em efeitos pressores aditivos, aumentando o risco de hipertensão excessiva e arritmias. Geralmente não é recomendada.
- Ergotamina e derivados: Aumento do risco de vasoconstrição periférica e hipertensão.
- Ocitócicos: A administração concomitante pode levar a hipertensão grave.
- Bloqueadores alfa-adrenérgicos: Antagonizam os efeitos vasoconstritores da dopamina.
- Glicosídeos cardíacos (digoxina): Aumento do risco de arritmias cardíacas.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia da dopamina. Sua administração é determinada pela necessidade imediata de suporte hemodinâmico em situações de hipotensão grave e choque, sem relação com os ritmos circadianos. A dose é ajustada continuamente com base na resposta clínica do paciente.

Mecanismo de Ação:

A dopamina é um neurotransmissor com efeitos complexos e dose-dependentes devido à sua interação com diferentes receptores adrenérgicos e dopaminérgicos:

- Em doses baixas (0,5-2 mcg/kg/min): Predominantemente estimula os receptores dopaminérgicos D1 nos leitos vasculares renais, mesentéricos e coronarianos, resultando em vasodilatação, aumento do fluxo sanguíneo renal e diurese.
- Em doses intermediárias (2-10 mcg/kg/min): Estimula os receptores beta-1 adrenérgicos no coração, levando a aumento da contratilidade miocárdica (inotrópico positivo) e da frequência cardíaca (cronotrópico positivo), resultando em aumento do débito cardíaco.
- Em doses altas (>10 mcg/kg/min): Predominantemente estimula os receptores alfa-1 adrenérgicos nos vasos sanguíneos periféricos, causando vasoconstrição arteriolar e venosa, aumento da resistência periférica total e elevação da pressão arterial. Portanto, os efeitos da dopamina variam significativamente com a dose administrada.

Farmacocinética

- Absorção: A dopamina é administrada por infusão intravenosa contínua devido à sua rápida metabolização e curta duração de ação. Não é eficaz por via oral.
- Distribuição: A dopamina distribui-se rapidamente pelos tecidos, mas não atravessa a barreira hematoencefálica em concentrações significativas.
- Metabolismo: A dopamina é rapidamente metabolizada por enzimas como a monoaminoxidase (MAO) e a catecol-O-metiltransferase (COMT) no plasma, nos tecidos e nas terminações nervosas adrenérgicas, formando metabólitos inativos.
- Eliminação: Os metabólitos da dopamina são excretados principalmente pela urina. A meia-vida plasmática da dopamina é muito curta, de aproximadamente 1-2 minutos.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica da dopamina é caracterizada por seus efeitos dose-dependentes no sistema cardiovascular e renal:

- Efeitos renais (doses baixas): Aumento do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular, podendo aumentar a diurese e a excreção de sódio.

- Efeitos cardíacos (doses intermediárias): Aumento da força de contração do coração e da frequência cardíaca, resultando em aumento do débito cardíaco.
- Efeitos vasculares (doses altas): Vasoconstrição periférica, levando ao aumento da pressão arterial.

A dopamina é utilizada para melhorar a pressão arterial, o débito cardíaco e a perfusão renal em pacientes com hipotensão grave e choque. A dose é cuidadosamente titulada para alcançar a resposta hemodinâmica desejada, monitorando continuamente a pressão arterial, a frequência cardíaca, o débito urinário e outros parâmetros clínicos. Devido à sua curta meia-vida, a interrupção da infusão leva a uma rápida diminuição dos seus efeitos.

✿ Cloridrato de Dobutamina 12,5 mg/mL

Interações:

A dobutamina pode interagir com diversos medicamentos, alterando seus efeitos ou aumentando o risco de reações adversas:

- Inibidores da Monoaminoxidase (IMAOs): A coadministração pode levar a crise hipertensiva grave, arritmias e cefaleia intensa. Recomenda-se cautela extrema e monitorização rigorosa.
- Antidepressivos tricíclicos: Podem potencializar os efeitos cardiovasculares da dobutamina, aumentando o risco de taquicardia, hipertensão e arritmias.
- Bloqueadores beta-adrenérgicos: Podem antagonizar os efeitos beta-1 da dobutamina (aumento da contratilidade e frequência cardíaca). O uso concomitante pode resultar em uma resposta inotrópica atenuada e um risco aumentado de hipotensão.
- Anestésicos halogenados (halotano, ciclopropano): Podem sensibilizar o miocárdio aos efeitos arritmogênicos dos simpatomiméticos, incluindo a dobutamina.
- Vasopressores (epinefrina, norepinefrina): A coadministração pode resultar em efeitos cardiovasculares aditivos, aumentando o risco de hipertensão excessiva e arritmias. Geralmente não é recomendada, a menos que estritamente necessário e com monitorização cuidadosa.
- Nitroprussiato de sódio: A dobutamina pode antagonizar os efeitos hipotensores do nitroprussiato.
- Alfa-bloqueadores: Podem antagonizar o aumento da resistência vascular sistêmica induzido por doses mais altas de dobutamina.
- Digoxina: Pode haver um aumento do risco de arritmias cardíacas.
- Insulina: A dobutamina pode aumentar os níveis de glicose sanguínea, exigindo ajuste da dose de insulina em pacientes diabéticos.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia da dobutamina. Sua administração é determinada pela necessidade imediata de suporte inotrópico em situações de insuficiência cardíaca aguda ou choque, sem relação com os ritmos circadianos. A dose é ajustada continuamente com base na resposta hemodinâmica do paciente.

Mecanismo de Ação:

A dobutamina é um agonista seletivo dos receptores beta-1 adrenérgicos com efeitos mínimos nos receptores beta-2 e alfa-1 adrenérgicos em doses terapêuticas. Seus principais efeitos incluem:

- Aumento da contratilidade miocárdica (inotrópico positivo): A estimulação dos receptores beta-1 no coração aumenta a força da contração ventricular, resultando em um aumento do volume sistólico e do débito cardíaco.
- Aumento da frequência cardíaca (cronotrópico positivo): Em doses mais elevadas, pode ocorrer um aumento da frequência cardíaca, embora geralmente seja menos

pronunciado do que com a dopamina ou a epinefrina.

- Vasodilatação leve: A dobutamina possui um leve efeito vasodilatador periférico devido à ativação dos receptores beta-2 adrenérgicos, o que pode ajudar a reduzir a pós-carga e facilitar o bombeamento do coração.

O efeito predominante da dobutamina é o aumento do débito cardíaco com um impacto relativamente menor na frequência cardíaca e na pressão arterial em comparação com outros agentes simpatomiméticos.

Farmacocinética:

- Absorção: A dobutamina é administrada por infusão intravenosa contínua devido à sua rápida metabolização e curta duração de ação. Não é eficaz por via oral.
- Distribuição: A dobutamina distribui-se rapidamente pelos tecidos. Sua ligação a proteínas plasmáticas é baixa.
- Metabolismo: A dobutamina é rapidamente metabolizada no fígado por enzimas como a catecol-O-metiltransferase (COMT) em metabólitos inativos.
- Eliminação: Os metabólitos da dobutamina são excretados principalmente pela urina. A meia-vida plasmática da dobutamina é muito curta, de aproximadamente 2 minutos.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica da dobutamina é caracterizada por seus efeitos inotrópicos positivos no coração, levando a um aumento do débito cardíaco com efeitos variáveis na frequência cardíaca e na pressão arterial.

- Aumento do débito cardíaco: A dobutamina melhora a função ventricular e aumenta o volume de sangue bombeado pelo coração por minuto.
- Redução da pressão de enchimento ventricular: Ao melhorar a contratilidade, a dobutamina pode reduzir a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e a pressão capilar pulmonar.
- Efeitos na pressão arterial: O efeito na pressão arterial é variável. Em alguns pacientes, pode ocorrer um leve aumento da pressão sistólica devido ao aumento do débito cardíaco, enquanto em outros pode haver pouca ou nenhuma alteração ou até mesmo uma leve diminuição da pressão diastólica devido à vasodilatação periférica.
- Efeitos na frequência cardíaca: Geralmente causa um aumento modesto da frequência cardíaca, mas menos pronunciado do que com outros simpatomiméticos.
- Menos efeitos arritmogênicos: Em comparação com a dopamina e a epinefrina, a dobutamina tende a ter um menor potencial arritmogênico em doses terapêuticas.

A dobutamina é utilizada no tratamento de curto prazo da descompensação aguda da insuficiência cardíaca e do choque cardiogênico para melhorar o débito cardíaco e a perfusão orgânica. A dose é cuidadosamente titulada para alcançar a resposta hemodinâmica desejada, monitorando continuamente a pressão arterial, a frequência cardíaca, o ECG e outros parâmetros clínicos. Devido à sua curta meia-vida, a interrupção da infusão leva a uma rápida diminuição dos seus efeitos.

✿ Cloridrato de Etilefrina 10 mg/mL

Interações:

A etilefrina pode interagir com diversos medicamentos, potencializando seus efeitos ou causando reações adversas:

- Outros simpatomiméticos (epinefrina, norepinefrina, dopamina): A coadministração pode levar a efeitos cardiovasculares aditivos, como aumento da pressão arterial, taquicardia e arritmias. Geralmente não é recomendada.
- Inibidores da Monoaminoxidase (IMAOs): A coadministração é contraindicada devido ao risco de crise hipertensiva grave, arritmias cardíacas e cefaleia intensa. Deve-se aguardar pelo menos duas semanas após a interrupção do IMAO para administrar etilefrina.

- Antidepressivos tricíclicos: Podem potencializar os efeitos cardiovasculares da etilefrina, aumentando o risco de hipertensão, taquicardia e arritmias. Recomenda-se cautela e monitorização da pressão arterial e frequência cardíaca.
- Digitálicos: A coadministração pode aumentar o risco de arritmias cardíacas.
- Anestésicos halogenados (halotano, ciclopropano): Podem sensibilizar o miocárdio aos efeitos arritmogênicos dos simpatomiméticos, incluindo a etilefrina.
- Bloqueadores alfa-adrenérgicos: Antagonizam os efeitos vasoconstritores da etilefrina.
- Bloqueadores beta-adrenérgicos: Podem alterar a resposta pressora à etilefrina, com potencial para aumento da pressão arterial (devido à estimulação alfa não bloqueada) ou bradicardia reflexa.
- Glicosídeos cardíacos: Aumento do risco de arritmias cardíacas.
- Hormônios tireoidianos: Podem aumentar os efeitos da etilefrina.
- Ergotamina e derivados: Aumento do risco de vasoconstrição periférica e hipertensão.
- Atropina: Pode potencializar a taquicardia induzida pela etilefrina.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia da etilefrina. Sua administração é geralmente guiada pela necessidade de elevar a pressão arterial em situações de hipotensão ou para o tratamento da hipotensão ortostática, frequentemente administrada durante o dia, quando os sintomas são mais prováveis de ocorrer devido à postura. No entanto, o momento exato da administração não é estritamente ligado aos ritmos circadianos, mas sim à ocorrência dos sintomas.

Mecanismo de Ação:

A etilefrina é um agonista adrenérgico com efeitos mistos, atuando tanto direta quanto indiretamente nos receptores adrenérgicos:

- Ação direta: Estimula principalmente os receptores alfa-1 e beta-1 adrenérgicos. A estimulação alfa-1 causa vasoconstrição arteriolar e venosa, aumentando a resistência periférica total e o retorno venoso, elevando a pressão arterial. A estimulação beta-1 aumenta a contratilidade miocárdica (inotrópico positivo) e a frequência cardíaca (cronotrópico positivo), resultando em aumento do débito cardíaco.
- Ação indireta: Desloca a norepinefrina (noradrenalina) dos seus locais de armazenamento pré-sinápticos nos neurônios simpáticos, aumentando a liberação de norepinefrina, que por sua vez estimula os receptores adrenérgicos.

O efeito predominante da etilefrina é o aumento da pressão arterial devido à vasoconstrição e ao aumento do débito cardíaco.

Farmacocinética:

- Absorção: A etilefrina é bem absorvida após administração oral (gotas), com biodisponibilidade de aproximadamente 40-50%. Após administração intramuscular ou intravenosa, a absorção é rápida e completa.
- Distribuição: A etilefrina distribui-se rapidamente pelos tecidos. Sua ligação a proteínas plasmáticas é baixa.
- Metabolismo: A etilefrina é metabolizada no fígado por conjugação (sulfatação e glucuronidação).
- Eliminação: A eliminação ocorre principalmente por excreção renal dos metabólitos. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 2-3 horas.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica da etilefrina está relacionada aos seus efeitos no sistema cardiovascular, resultando em um aumento da pressão arterial e do débito cardíaco.

- Aumento da pressão arterial: A etilefrina eleva tanto a pressão sistólica quanto a diastólica devido à vasoconstrição e ao aumento do débito cardíaco.
- Aumento da frequência cardíaca: A estimulação beta-1 adrenérgica leva a um aumento da frequência cardíaca (taquicardia).
- Aumento da contratilidade cardíaca: A força de contração do miocárdio é aumentada, melhorando o débito cardíaco.

- Vasoconstrição periférica: A estimulação alfa-1 adrenérgica causa constrição dos vasos sanguíneos periféricos.

A etilefrina é utilizada no tratamento da hipotensão ortostática, hipotensão durante ou após cirurgias e outras condições associadas à pressão arterial baixa. A dose é ajustada de acordo com a resposta clínica do paciente e a monitorização da pressão arterial e da frequência cardíaca. Devido aos seus efeitos cardiovasculares, o uso da etilefrina requer cautela em pacientes com doenças cardíacas preexistentes.

✿ Cloridrato de Hidralazina 20 mg/ml

Interações:

A hidralazina pode interagir com diversos medicamentos, alterando seus efeitos ou aumentando o risco de reações adversas:

- Outros anti-hipertensivos (diuréticos, betabloqueadores, inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores de angiotensina II, bloqueadores dos canais de cálcio): A coadministração pode levar a um efeito hipotensor aditivo, aumentando o risco de hipotensão excessiva, especialmente a hipotensão ortostática. Pode ser necessário ajustar as doses dos medicamentos.
- Simpatomiméticos (epinefrina, norepinefrina, fenilefrina): A hidralazina pode antagonizar os efeitos pressores desses medicamentos.
- Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs): Podem reduzir o efeito anti-hipertensivo da hidralazina, possivelmente devido à retenção de sódio e água.
- Nitratos e outros vasodilatadores: Podem potencializar o efeito hipotensor da hidralazina.
- Procainamida: A coadministração pode aumentar os níveis plasmáticos de ambos os fármacos e potencializar os efeitos cardiovasculares ou a ocorrência de síndrome semelhante ao lúpus induzida por hidralazina.
- Digitálicos: A hidralazina pode aumentar a biodisponibilidade da digoxina, elevando seus níveis séricos. Monitorar os níveis de digoxina pode ser necessário.
- Anticoagulantes orais: A hidralazina pode aumentar o efeito anticoagulante. Monitorar os parâmetros de coagulação (INR) pode ser necessário.
- Diazóxido: A coadministração pode levar a hipotensão significativa.
- Anestésicos gerais: A hidralazina pode potencializar o efeito hipotensor dos anestésicos gerais.
- Betabloqueadores: A combinação pode levar a um aumento do efeito hipotensor, mas também pode ser utilizada terapeuticamente com cautela para controlar a pressão arterial e a frequência cardíaca.

Cronofarmacologia:

Alguns estudos sugerem que a pressão arterial apresenta um ritmo circadiano, com valores geralmente mais elevados pela manhã e mais baixos à noite. A resposta aos anti-hipertensivos pode variar ao longo do dia. No entanto, para a hidralazina injetável, utilizada frequentemente em situações de hipertensão aguda ou grave, o momento da administração é determinado pela necessidade clínica imediata de reduzir a pressão arterial, independentemente dos ritmos circadianos. Para a hidralazina oral (quando utilizada), o médico pode considerar o perfil de pressão arterial do paciente ao determinar o horário da administração.

Mecanismo de Ação:

O cloridrato de hidralazina é um vasodilatador direto que atua principalmente nas arteríolas, com pouco efeito nas veias. Seu mecanismo de ação exato não é completamente compreendido, mas acredita-se que envolva:

- Interferência no metabolismo do cálcio na musculatura lisa vascular: A hidralazina pode interferir com a movimentação do cálcio dentro das células da musculatura lisa dos vasos sanguíneos, reduzindo a sua capacidade de contração e causando

relaxamento e vasodilatação.

- Aumento da produção de óxido nítrico (NO): Alguns estudos sugerem que a hidralazina pode estimular a produção de NO no endotélio vascular, o que também contribui para a vasodilatação.

A vasodilatação arteriolar resultante da ação da hidralazina leva à diminuição da resistência periférica total e, conseqüentemente, à redução da pressão arterial. Pode ocorrer um aumento reflexo da frequência cardíaca e do volume sistólico em resposta à diminuição da pressão arterial.

Farmacocinética:

- Absorção: A hidralazina é bem absorvida após administração oral, mas sofre extenso metabolismo de primeira passagem no fígado, resultando em biodisponibilidade variável (10-50%). Após administração intramuscular ou intravenosa, a absorção é rápida e completa.
- Distribuição: A hidralazina distribui-se rapidamente pelos tecidos. Liga-se às proteínas plasmáticas em cerca de 87%. Atravessa a barreira placentária.
- Metabolismo: A hidralazina é extensamente metabolizada no fígado por acetilação (uma via metabólica geneticamente determinada, resultando em "acetiladores rápidos" e "acetiladores lentos") e por outras vias oxidativas e de conjugação. A taxa de acetilação influencia a concentração plasmática e a meia-vida da hidralazina.
- Eliminação: Os metabólitos da hidralazina são excretados principalmente pela urina. A meia-vida de eliminação varia amplamente (1,5 a 16 horas) dependendo da taxa de acetilação, sendo mais curta em acetiladores rápidos.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica da hidralazina é caracterizada por sua capacidade de reduzir a pressão arterial através da vasodilatação arteriolar.

- Redução da pressão arterial: A hidralazina diminui a pressão arterial, principalmente a pressão diastólica, devido à redução da resistência periférica.
- Aumento reflexo da frequência cardíaca e do débito cardíaco: Em resposta à vasodilatação e à queda da pressão arterial, pode ocorrer uma ativação reflexa do sistema nervoso simpático, levando a aumento da frequência cardíaca e do volume sistólico.
- Aumento do fluxo sanguíneo renal: A hidralazina geralmente aumenta o fluxo sanguíneo renal.
- Efeitos colaterais: Os efeitos colaterais comuns incluem cefaleia, rubor facial, palpitações e taquicardia, que são geralmente relacionados à vasodilatação e à resposta simpática reflexa. Em uso prolongado e em doses elevadas, pode ocorrer uma síndrome semelhante ao lúpus eritematoso sistêmico, mais comum em acetiladores lentos.

A hidralazina injetável é utilizada em situações de emergência hipertensiva ou quando a administração oral não é viável. A dose e a velocidade de administração devem ser cuidadosamente controladas para evitar quedas bruscas na pressão arterial. A monitorização da pressão arterial e da frequência cardíaca é essencial durante o tratamento.

✿ Epinefrina 1 mg/mL

Interações:

A epinefrina pode interagir com diversos medicamentos, alterando seus efeitos ou aumentando o risco de reações adversas:

- Inibidores da Monoaminoxidase (IMAOs): A coadministração é contraindicada devido ao risco de crise hipertensiva grave, arritmias cardíacas e cefaleia intensa. Deve-se aguardar pelo menos duas semanas após a interrupção do IMAO para administrar epinefrina.

- Antidepressivos tricíclicos: Podem potencializar os efeitos cardiovasculares da epinefrina, aumentando o risco de hipertensão, taquicardia e arritmias. Recomenda-se cautela e monitorização da pressão arterial e frequência cardíaca.
 - Bloqueadores beta-adrenérgicos: Podem antagonizar os efeitos beta da epinefrina (broncodilatação, aumento da frequência e contratilidade cardíaca), resultando em um efeito predominantemente alfa (vasoconstrição) e possível hipertensão grave e bradicardia reflexa. Betabloqueadores não seletivos apresentam maior risco.
 - Anestésicos halogenados (halotano, ciclopropano): Podem sensibilizar o miocárdio aos efeitos arritmogênicos dos simpatomiméticos, incluindo a epinefrina.
 - Vasopressores (norepinefrina, dopamina): A coadministração pode resultar em efeitos pressores aditivos, aumentando o risco de hipertensão excessiva e arritmias. Geralmente não é recomendada, a menos que estritamente necessário e com monitorização cuidadosa.
 - Alfa-bloqueadores: Antagonizam os efeitos vasoconstritores da epinefrina, podendo levar à hipotensão.
 - Glicosídeos cardíacos (digoxina): Aumento do risco de arritmias cardíacas.
 - Diuréticos: Podem aumentar o risco de hipocalcemia induzida pela epinefrina em doses elevadas.
 - Hormônios tireoidianos: Podem aumentar os efeitos da epinefrina.
 - Ergotamina e derivados: Aumento do risco de vasoconstrição periférica e hipertensão.
 - Ocitócicos: A administração concomitante pode levar a hipertensão grave.
- Insulina e outros antidiabéticos: A epinefrina pode aumentar os níveis de glicose sanguínea, exigindo ajuste da dose dos antidiabéticos em pacientes diabéticos.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia da epinefrina. Sua administração é reservada para situações de emergência com risco de vida, onde uma ação rápida é essencial, sem relação com os ritmos circadianos.

Mecanismo de Ação:

A epinefrina é um potente agonista dos receptores alfa e beta adrenérgicos. Seus efeitos variam dependendo da dose e da predominância da estimulação de cada receptor:

- Receptores alfa-1: Estimulação causa vasoconstrição na pele, mucosas e leitos esplâncnicos, aumentando a resistência periférica total e a pressão arterial.
- Receptores beta-1: Estimulação no coração aumenta a frequência cardíaca (cronotrópico positivo), a força de contração (inotrópico positivo) e a velocidade de condução atrioventricular, resultando em aumento do débito cardíaco.
- Receptores beta-2: Estimulação nos brônquios causa broncodilatação. Nos vasos sanguíneos de músculos esqueléticos, causa vasodilatação (embora o efeito alfa possa predominar em doses elevadas). Também estimula a glicogenólise e a liberação de glicose pelo fígado.

Em situações de anafilaxia, a epinefrina reverte a broncoconstrição, a vasodilatação periférica e o aumento da permeabilidade vascular. Na parada cardíaca, estimula a atividade cardíaca e aumenta o fluxo sanguíneo cerebral e coronariano.

Farmacocinética:

- Absorção: A epinefrina é rapidamente absorvida após administração subcutânea (SC) ou intramuscular (IM). A absorção oral é mínima devido à rápida metabolização no trato gastrointestinal e no fígado. A administração intravenosa (IV) proporciona um início de ação imediato.
- Distribuição: A epinefrina distribui-se rapidamente pelos tecidos. Não atravessa a barreira hematoencefálica em concentrações significativas. Atravessa a barreira placentária e é excretada no leite materno.
- Metabolismo: A epinefrina é rapidamente metabolizada por enzimas como a catecol-O-metiltransferase (COMT) e a monoaminoxidase (MAO) no fígado, rins e plasma, formando metabólitos inativos.

- **Eliminação:** Os metabólitos da epinefrina são excretados principalmente pela urina. A meia-vida plasmática da epinefrina é muito curta, de aproximadamente 2-3 minutos.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica da epinefrina é caracterizada por seus efeitos rápidos e potentes no sistema cardiovascular e respiratório:

- **Aumento da pressão arterial:** Devido à vasoconstrição alfa-1 e ao aumento do débito cardíaco beta-1.
- **Aumento da frequência e força de contração cardíaca:** Efeitos beta-1.
- **Broncodilatação:** Efeito beta-2, crucial no tratamento da asma grave e anafilaxia.
- **Vasoconstrição periférica:** Predominantemente em pele e mucosas (alfa-1).
- **Vasodilatação em músculos esqueléticos (em doses menores):** Efeito beta-2.
- **Aumento da glicose sanguínea:** Devido à glicogenólise (beta-2).

A epinefrina é um medicamento essencial em emergências, e sua administração deve ser imediata quando indicada. A dose e a via de administração dependem da condição clínica a ser tratada. A monitorização dos sinais vitais (pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória) é fundamental durante o uso da epinefrina.

✿ **Norepinefrina 2mg/mL**

Interações:

A norepinefrina pode interagir com diversos medicamentos, alterando seus efeitos ou aumentando o risco de reações adversas:

- **Inibidores da Monoaminoxidase (IMAOs):** A coadministração é contraindicada devido ao risco de crise hipertensiva grave, arritmias cardíacas e cefaleia intensa. Deve-se aguardar pelo menos duas semanas após a interrupção do IMAO para administrar norepinefrina.
- **Antidepressivos tricíclicos:** Podem potencializar os efeitos cardiovasculares da norepinefrina, aumentando o risco de hipertensão, taquicardia e arritmias. Recomenda-se cautela e monitorização da pressão arterial e frequência cardíaca.
- **Anestésicos halogenados (halotano, ciclopropano):** Podem sensibilizar o miocárdio aos efeitos arritmogênicos dos simpatomiméticos, incluindo a norepinefrina.
- **Vasopressores (epinefrina, dopamina):** A coadministração pode resultar em efeitos pressores aditivos, aumentando o risco de hipertensão excessiva e arritmias. Geralmente não é recomendada, a menos que estritamente necessário e com monitorização cuidadosa.
- **Alfa-bloqueadores:** Antagonizam os efeitos vasoconstritores da norepinefrina, podendo levar à hipotensão.
- **Bloqueadores beta-adrenérgicos:** Podem alterar a resposta pressora à norepinefrina, com potencial para aumento da pressão arterial (devido à estimulação alfa não bloqueada) ou bradicardia reflexa.
- **Digitálicos:** A coadministração pode aumentar o risco de arritmias cardíacas.
- **Ergotamina e derivados:** Aumento do risco de vasoconstrição periférica e hipertensão.
- **Ocitócicos:** A administração concomitante pode levar a hipertensão grave.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia da norepinefrina. Sua administração é determinada pela necessidade imediata de suporte hemodinâmico em situações de hipotensão grave e choque, sem relação com os ritmos circadianos. A dose é ajustada continuamente com base na resposta clínica do paciente.

Mecanismo de Ação:

A norepinefrina é um potente agonista dos receptores alfa-1 adrenérgicos e um

agonista beta-1 adrenérgico com atividade beta-2 mínima. Seus principais efeitos incluem:

- Estimulação alfa-1: Causa vasoconstrição arteriolar e venosa intensa na maioria dos leitos vasculares, aumentando a resistência periférica total e o retorno venoso, elevando significativamente a pressão arterial.
- Estimulação beta-1: Aumenta a contratilidade miocárdica (inotrópico positivo) e a frequência cardíaca (cronotrópico positivo), resultando em aumento do débito cardíaco. No entanto, o aumento da frequência cardíaca pode ser menos pronunciado do que com a epinefrina devido ao aumento reflexo do tônus vagal em resposta à elevação da pressão arterial.
- Estimulação beta-2 (mínima): Tem pouco efeito na broncodilatação em doses terapêuticas.

O efeito predominante da norepinefrina é o potente aumento da pressão arterial devido à vasoconstrição alfa-1.

Farmacocinética:

- Absorção: A norepinefrina é administrada por infusão intravenosa contínua devido à sua rápida metabolização e curta duração de ação. Não é eficaz por via oral.
- Distribuição: A norepinefrina distribui-se rapidamente pelos tecidos. Não atravessa a barreira hematoencefálica em concentrações significativas. Atravessa a barreira placentária.
- Metabolismo: A norepinefrina é rapidamente metabolizada por enzimas como a catecol-O-metiltransferase (COMT) e a monoaminoxidase (MAO) nas terminações nervosas adrenérgicas, no fígado e no plasma, formando metabólitos inativos.
- Eliminação: Os metabólitos da norepinefrina são excretados principalmente pela urina. A meia-vida plasmática da norepinefrina é muito curta, de aproximadamente 1-2 minutos.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica da norepinefrina é caracterizada por seus efeitos potentes no sistema cardiovascular, resultando em um aumento significativo da pressão arterial.

- Aumento da pressão arterial: A norepinefrina eleva tanto a pressão sistólica quanto a diastólica devido à intensa vasoconstrição periférica.
 - Aumento da contratilidade cardíaca: A estimulação beta-1 aumenta a força de contração do miocárdio, melhorando o débito cardíaco.
 - Efeitos na frequência cardíaca: Pode ocorrer um aumento modesto da frequência cardíaca devido à estimulação beta-1, mas frequentemente há uma resposta reflexa de bradicardia em resposta ao aumento da pressão arterial.
 - Vasoconstrição periférica: A intensa estimulação alfa-1 causa constrição dos vasos sanguíneos periféricos, o que pode levar à redução do fluxo sanguíneo em extremidades e órgãos, especialmente em doses elevadas ou com uso prolongado.
- A norepinefrina é utilizada principalmente como vasopressor para restaurar e manter a pressão arterial em estados de choque, como choque séptico, choque cardiogênico e choque neurogênico, quando a hipotensão persiste apesar da reposição volêmica adequada. A dose é cuidadosamente titulada para alcançar a pressão arterial alvo, monitorando continuamente os sinais vitais e a perfusão orgânica. Devido à sua potente ação vasoconstritora, a administração de norepinefrina requer cautela e monitorização rigorosa.

✿ Pentoxifilina 400mg

Interações:

A pentoxifilina pode interagir com diversos medicamentos:

- Varfarina e outros anticoagulantes orais: A pentoxifilina pode aumentar o risco de sangramento quando coadministrada com anticoagulantes orais, possivelmente por inibir a agregação plaquetária e aumentar a atividade fibrinolítica. Recomenda-se

monitorar de perto os parâmetros de coagulação (INR).

- Agentes antiplaquetários (ácido acetilsalicílico, clopidogrel, ticlopidina): A coadministração pode aumentar o risco de sangramento devido aos efeitos aditivos na função plaquetária. Cautela é aconselhada.
- Teofilina: A pentoxifilina pode aumentar os níveis séricos da teofilina, possivelmente por reduzir seu clearance hepático. Isso pode aumentar o risco de efeitos colaterais da teofilina, como náuseas, vômitos, taquicardia e insônia. A monitorização dos níveis de teofilina pode ser necessária.
- Cimetidina: Pode aumentar os níveis séricos da pentoxifilina, possivelmente por inibir o metabolismo hepático. Isso pode aumentar o risco de efeitos colaterais da pentoxifilina.
- Ciprofloxacino e outras quinolonas: Podem aumentar os níveis séricos da pentoxifilina.
- Inibidores da ECA (captopril): Pode haver um efeito aditivo na redução da pressão arterial, embora geralmente não seja clinicamente significativo.
- Outros vasodilatadores e anti-hipertensivos: A pentoxifilina pode potencializar o efeito hipotensor desses medicamentos. Cautela é aconselhada, especialmente em pacientes com pressão arterial limítrofe.

Cronofarmacologia:

Alguns estudos sugerem que a viscosidade sanguínea e a agregação plaquetária podem apresentar variações circadianas, com tendência a serem maiores pela manhã. Teoricamente, a administração de medicamentos que melhoram o fluxo sanguíneo, como a pentoxifilina, poderia ser otimizada considerando esses ritmos. No entanto, a maioria das recomendações de dosagem da pentoxifilina não se baseia em considerações cronofarmacológicas específicas. A administração geralmente é feita duas ou três vezes ao dia, com ou após as refeições para minimizar o desconforto gastrointestinal. Mais pesquisas são necessárias para determinar se a crono-administração da pentoxifilina oferece benefícios clínicos significativos.

Mecanismo de Ação:

O mecanismo de ação exato da pentoxifilina não é completamente elucidado, mas acredita-se que seus efeitos terapêuticos resultem de várias ações:

- Melhora da deformabilidade dos eritrócitos (glóbulos vermelhos): A pentoxifilina torna os eritrócitos mais flexíveis, facilitando sua passagem através dos microvasos estreitos e melhorando o fluxo sanguíneo na microcirculação.
- Redução da viscosidade sanguínea: Ao melhorar a deformabilidade dos eritrócitos e possivelmente por outros mecanismos, a pentoxifilina pode diminuir a viscosidade do sangue, facilitando o fluxo sanguíneo.
- Inibição da agregação plaquetária e da trombose: A pentoxifilina pode inibir a agregação plaquetária e reduzir a formação de trombos, contribuindo para a melhora do fluxo sanguíneo.
- Aumento da atividade fibrinolítica: A pentoxifilina pode aumentar a atividade do ativador de plasminogênio tecidual (t-PA) e reduzir os níveis de fibrinogênio, promovendo a quebra de coágulos sanguíneos.
- Redução da ativação de neutrófilos e da liberação de citocinas: A pentoxifilina possui propriedades anti-inflamatórias, podendo reduzir a ativação de neutrófilos e a liberação de citocinas pró-inflamatórias, o que pode ser relevante em doenças vasculares. Esses efeitos combinados da pentoxifilina contribuem para a melhora da circulação sanguínea, especialmente na microcirculação, e podem aliviar os sintomas associados à doença vascular periférica.

Farmacocinética:

- Absorção: A pentoxifilina é rapidamente e bem absorvida após administração oral. No entanto, sofre extenso metabolismo de primeira passagem no fígado, resultando em uma biodisponibilidade sistêmica de aproximadamente 20-30%.
- Distribuição: A pentoxifilina e seus metabólitos são amplamente distribuídos nos tecidos. A ligação a proteínas plasmáticas é baixa (menos de 50%).

- **Metabolismo:** A pentoxifilina é extensamente metabolizada no fígado por enzimas do citocromo P450 (CYP1A2 e CYP2C9) para vários metabólitos, alguns dos quais são farmacologicamente ativos. O principal metabólito ativo é o 1-(5-hidroxi-hexil)-3,7-dimetilxantina (Metabólito I ou M1).

- **Eliminação:** A pentoxifilina e seus metabólitos são eliminados principalmente pela urina. A meia-vida de eliminação da pentoxifilina é de aproximadamente 0,4 a 0,8 horas, enquanto a meia-vida do metabólito ativo M1 é de cerca de 1 a 1,6 horas. A eliminação pode ser reduzida em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica da pentoxifilina está relacionada aos seus efeitos reológicos no sangue e suas propriedades anti-inflamatórias, que em conjunto melhoram o fluxo sanguíneo e a oxigenação dos tecidos.

- **Melhora do fluxo sanguíneo:** A pentoxifilina aumenta o fluxo sanguíneo, especialmente na microcirculação comprometida pela doença vascular periférica.
- **Alívio dos sintomas da claudicação intermitente:** Ao melhorar o fluxo sanguíneo para os músculos das pernas, a pentoxifilina pode aumentar a distância que os pacientes com claudicação intermitente conseguem caminhar sem dor.
- **Efeitos hemorreológicos:** Redução da viscosidade sanguínea e melhora da deformabilidade dos eritrócitos.
- **Efeitos antitrombóticos e fibrinolíticos:** Redução da agregação plaquetária e aumento da atividade fibrinolítica.
- **Efeitos anti-inflamatórios:** Redução da ativação de neutrófilos e da liberação de citocinas.

A eficácia clínica da pentoxifilina no tratamento da doença vascular periférica é modesta e pode variar entre os pacientes. Geralmente é utilizada como parte de um plano de tratamento mais amplo que inclui modificações no estilo de vida e outras terapias.

✿ **Sulfato de Efedrina 50 mg/mL**

Interações:

A efedrina pode interagir com diversos medicamentos, potencializando seus efeitos ou causando reações adversas:

- **Inibidores da Monoaminoxidase (IMAOs):** A coadministração é contraindicada devido ao risco de crise hipertensiva grave, arritmias cardíacas e cefaleia intensa. Deve-se aguardar pelo menos duas semanas após a interrupção do IMAO para administrar efedrina.
- **Antidepressivos tricíclicos:** Podem potencializar os efeitos cardiovasculares da efedrina, aumentando o risco de hipertensão, taquicardia e arritmias. Recomenda-se cautela e monitorização da pressão arterial e frequência cardíaca.
- **Bloqueadores beta-adrenérgicos:** Podem antagonizar os efeitos beta da efedrina (broncodilatação, aumento da frequência e contratilidade cardíaca), resultando em um efeito predominantemente alfa (vasoconstrição) e possível hipertensão grave e bradicardia reflexa. Betabloqueadores não seletivos apresentam maior risco.
- **Anestésicos halogenados (halotano, ciclopropano):** Podem sensibilizar o miocárdio aos efeitos arritmogênicos dos simpatomiméticos, incluindo a efedrina.
- **Vasopressores (norepinefrina, dopamina):** A coadministração pode resultar em efeitos pressores aditivos, aumentando o risco de hipertensão excessiva e arritmias. Geralmente não é recomendada, a menos que estritamente necessário e com monitorização cuidadosa.
- **Alfa-bloqueadores:** Antagonizam os efeitos vasoconstritores da efedrina, podendo levar à hipotensão.
- **Glicosídeos cardíacos (digoxina):** Aumento do risco de arritmias cardíacas.

- Ocitócicos: A administração concomitante pode levar a hipertensão grave.
- Hormônios tireoidianos: Podem aumentar os efeitos da efedrina.
- Ergotamina e derivados: Aumento do risco de vasoconstrição periférica e hipertensão.
- Teofilina: A coadministração pode levar a efeitos estimulantes aditivos no sistema nervoso central e cardiovascular.
- Insulina e outros antidiabéticos: A efedrina pode aumentar os níveis de glicose sanguínea, exigindo ajuste da dose dos antidiabéticos em pacientes diabéticos.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia da efedrina. Sua administração é geralmente guiada pela necessidade clínica imediata, dependendo da condição a ser tratada (por exemplo, broncoespasmo agudo, hipotensão), sem uma relação estabelecida com os ritmos circadianos.

Mecanismo de Ação:

A efedrina é um agente simpatomimético de ação mista, atuando tanto diretamente nos receptores adrenérgicos quanto indiretamente, liberando norepinefrina (noradrenalina) das terminações nervosas simpáticas. Seus principais efeitos incluem:

- Estimulação alfa-adrenérgica: Causa vasoconstrição, aumentando a pressão arterial e reduzindo a congestão nasal.
- Estimulação beta-adrenérgica: Causa broncodilatação (beta-2), aumento da frequência e da força de contração cardíaca (beta-1). Também pode levar a estimulação do sistema nervoso central (beta).

A efedrina possui uma ação mais prolongada e menos intensa que a epinefrina, e apresenta maior penetração no sistema nervoso central.

Farmacocinética:

- Absorção: A efedrina é bem absorvida após administração oral, intramuscular (IM) e subcutânea (SC). A absorção após administração intravenosa (IV) é imediata.
- Distribuição: A efedrina distribui-se amplamente pelos tecidos do corpo e atravessa a barreira hematoencefálica, o que contribui para seus efeitos no sistema nervoso central. Liga-se pouco às proteínas plasmáticas. É excretada no leite materno.
- Metabolismo: A efedrina é parcialmente metabolizada no fígado por desaminação e hidroxilação, mas uma proporção significativa é excretada na forma inalterada.
- Eliminação: A eliminação ocorre principalmente por excreção renal, dependendo do pH urinário. A acidificação da urina aumenta a taxa de excreção. A meia-vida de eliminação varia de 3 a 6 horas, dependendo do pH urinário.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica da efedrina é caracterizada por seus efeitos nos sistemas cardiovascular e respiratório, bem como no sistema nervoso central:

- Efeitos cardiovasculares: Aumento da pressão arterial (sistólica e diastólica), aumento da frequência cardíaca e do débito cardíaco.
- Efeitos respiratórios: Broncodilatação, aliviando o broncoespasmo. Redução da congestão nasal devido à vasoconstrição da mucosa nasal.
- Efeitos no sistema nervoso central: Estimulação, podendo causar ansiedade, insônia, nervosismo e tremores. Em doses elevadas, pode levar a agitação, confusão e convulsões.
- Outros efeitos: Midríase (dilatação da pupila), diminuição da motilidade gastrointestinal e retenção urinária (em alguns casos).

A efedrina é utilizada em diversas situações clínicas, mas seu uso tem diminuído devido à disponibilidade de agentes mais seletivos e com menos efeitos colaterais no sistema nervoso central. A dose e a via de administração dependem da indicação clínica e da resposta do paciente. A monitorização dos sinais vitais é importante durante o uso da efedrina.

✿ Cloreto de Suxametônio 100 mg/mL & 500 mg/ml

Interações:

O suxametônio pode interagir com diversos medicamentos, alterando sua ação ou aumentando o risco de efeitos adversos:

- Anestésicos inalatórios (halotano, éter, sevoflurano, desflurano): Podem potencializar o bloqueio neuromuscular do suxametônio e aumentar o risco de hipertermia maligna.
- Antibióticos aminoglicosídeos (gentamicina, tobramicina): Podem prolongar o bloqueio neuromuscular.
- Antibióticos polimixinas (polimixina B, colistina): Podem prolongar o bloqueio neuromuscular.
- Bloqueadores neuromusculares não despolarizantes (rocurônio, vecurônio): A administração prévia de pequenas doses de bloqueadores não despolarizantes pode atenuar a fasciculação muscular causada pelo suxametônio, mas também pode alterar o início e a duração do bloqueio.
- Inibidores da colinesterase (neostigmina, piridostigmina, edrofônio): A administração prévia pode potencializar a fasciculação inicial causada pelo suxametônio. A administração posterior (para reverter bloqueio não despolarizante) pode prolongar ou exacerbar o bloqueio despolarizante do suxametônio (bloqueio de fase II).
- Lítio: Pode prolongar o bloqueio neuromuscular.
- Procainamida e quinidina: Podem potencializar o bloqueio neuromuscular.
- Magnésio: A administração de sulfato de magnésio pode potencializar o bloqueio neuromuscular.
- Bloqueadores dos canais de cálcio: Podem potencializar o bloqueio neuromuscular.
- Diuréticos tiazídicos e de alça: Podem aumentar o risco de hipocalcemia, o que pode potencializar os efeitos do suxametônio.
- Glicosídeos cardíacos (digoxina): A hipocalcemia induzida pelo suxametônio pode aumentar o risco de arritmias cardíacas em pacientes digitalizados.
- Corticosteroides (uso crônico): Podem aumentar o risco de hipocalcemia e miopatia associada ao suxametônio.
- Dantrolene: Embora usado no tratamento da hipertermia maligna induzida pelo suxametônio, a pré-administração pode teoricamente alterar a resposta ao suxametônio.
- Agentes antineoplásicos (ciclofosfamida): Podem diminuir a atividade da pseudocolinesterase plasmática, prolongando o bloqueio neuromuscular.
- Ecotiopato (colinérgico usado em glaucoma): Inibe a pseudocolinesterase plasmática, podendo prolongar significativamente o bloqueio neuromuscular.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia do suxametônio. Sua administração é estritamente dependente da necessidade clínica imediata de relaxamento muscular rápido durante procedimentos anestésicos ou de emergência, sem relação com os ritmos circadianos.

Mecanismo de Ação:

O suxametônio é um bloqueador neuromuscular despolarizante. Seu mecanismo de ação envolve duas fases:

- Fase I (Despolarização): O suxametônio se liga aos receptores nicotínicos da acetilcolina na placa motora da junção neuromuscular, causando despolarização da membrana pós-sináptica. Essa despolarização leva à contração muscular inicial, manifestada como fasciculações musculares por todo o corpo. Como o suxametônio não é rapidamente hidrolisado pela acetilcolinesterase (como a acetilcolina), a membrana pós-sináptica permanece despolarizada, tornando-a não responsiva a impulsos nervosos subsequentes. Isso resulta em paralisia muscular.
- Fase II (Dessensibilização ou Bloqueio de Fase II): Com a administração contínua ou repetida de suxametônio, a membrana pós-sináptica gradualmente repolariza, mas permanece dessensibilizada à acetilcolina. O mecanismo exato dessa fase não é completamente compreendido, mas assemelha-se ao bloqueio produzido por

bloqueadores neuromusculares não despolarizantes. No entanto, o bloqueio de fase II é menos intenso e mais difícil de reverter com inibidores da colinesterase.

A característica distintiva do suxametônio é seu início de ação ultrarrápido e sua curta duração de ação devido à sua rápida hidrólise pela pseudocolinesterase plasmática (butirilcolinesterase).

Farmacocinética:

- **Absorção:** O suxametônio é administrado por via intravenosa (IV) para um início de ação rápido. A administração intramuscular (IM) é possível, mas o início da ação é mais lento e a dose necessária é maior.

- **Distribuição:** O suxametônio tem um volume de distribuição semelhante ao do fluido extracelular. Sua ligação a proteínas plasmáticas é mínima.

- **Metabolismo:** O suxametônio é rapidamente hidrolisado pela pseudocolinesterase plasmática (butirilcolinesterase) em succinilmonocolina e colina. A succinilmonocolina possui alguma atividade bloqueadora neuromuscular, mas é hidrolisada mais lentamente em ácido succínico e colina. A velocidade de hidrólise pela pseudocolinesterase determina a curta duração da ação do suxametônio. Indivíduos com deficiência de pseudocolinesterase plasmática (variantes genéticas ou inibição por outros fármacos) terão uma duração do bloqueio neuromuscular prolongada.

- **Eliminação:** Os metabólitos (ácido succínico e colina) são eliminados principalmente por excreção renal. Uma pequena quantidade de suxametônio pode ser excretada inalterada na urina.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica do suxametônio é caracterizada por um relaxamento muscular esquelético de início ultrarrápido e curta duração.

- **Início de ação:** Extremamente rápido (30-60 segundos após a administração IV).

- **Duração da ação:** Curta (5-10 minutos após uma dose única em indivíduos com atividade normal de pseudocolinesterase plasmática). A recuperação ocorre devido à rápida metabolização do fármaco.

- **Fasciculações musculares:** A despolarização inicial da placa motora causa fasciculações musculares generalizadas antes da paralisia. Essas fasciculações podem causar dor muscular pós-operatória.

- **Paralisia muscular:** Resulta do bloqueio despolarizante persistente da placa motora. A sequência de paralisia geralmente envolve os músculos faciais e oculares primeiro, seguidos pelos músculos dos membros, tronco e, por fim, os músculos intercostais e o diafragma (afetando a respiração). A recuperação ocorre na ordem inversa.

- **Efeitos colaterais:** Incluem hipercalemia (liberação de potássio das células musculares), aumento da pressão intragástrica, aumento da pressão intraocular, bradicardia (especialmente com doses repetidas em crianças e adultos), taquicardia (em alguns casos), arritmias cardíacas, mioglobínúria e, raramente, hipertermia maligna (uma emergência rara, mas potencialmente fatal, em indivíduos geneticamente predispostos). A dor muscular pós-operatória é comum.

Devido ao seu perfil farmacodinâmico único, o suxametônio é particularmente útil para intubação de sequência rápida e outras situações onde o relaxamento muscular imediato e de curta duração é essencial. No entanto, seus efeitos colaterais e interações potenciais exigem cautela e monitorização adequada.

45 SOLUÇÕES INTRAVENOSAS

✿ Água Destilada Estéril (Água para Injeção)

Interações:

As "interações" da água destilada estéril não são interações medicamentosas no sentido tradicional, mas sim incompatibilidades ou problemas que podem surgir quando utilizada para diluir ou administrar certos fármacos:

- Medicamentos com restrições de volume: A quantidade de água utilizada para diluição pode afetar a concentração final do medicamento e o volume a ser administrado, o que pode ser crítico para fármacos com janelas terapêuticas estreitas ou para pacientes com restrições de volume (ex: insuficiência cardíaca, renal).
- Medicamentos com requisitos de pH: A água para injeção tem um pH neutro (geralmente entre 5,0 e 7,0). A diluição de medicamentos com pHs extremos pode resultar em instabilidade química, precipitação ou alteração da eficácia do fármaco.
- Medicamentos que requerem soluções isotônicas: A água para injeção é hipotônica em relação ao sangue. A administração direta de grandes volumes de água para injeção pode causar hemólise (ruptura das células vermelhas do sangue) devido à diferença de osmolaridade. Por isso, muitos medicamentos injetáveis requerem diluição em soluções isotônicas, como soro fisiológico (cloreto de sódio a 0,9%) ou glicose a 5%, para evitar danos às células sanguíneas e outros efeitos adversos.
- Incompatibilidades químicas: Alguns medicamentos podem ser quimicamente incompatíveis com a água pura, levando à degradação, formação de partículas ou alteração da potência do fármaco. As informações de compatibilidade e estabilidade devem sempre ser verificadas na bula do medicamento a ser diluído.
- Contaminação: Embora a água para injeção seja estéril, a manipulação inadequada durante a diluição e administração pode introduzir contaminação, levando a infecções.

Cronofarmacologia:

A água destilada estéril, como veículo, não possui propriedades cronofarmacológicas. O momento da administração da solução final (medicamento diluído em água para injeção) será determinado pelas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas do próprio medicamento e pelas necessidades clínicas do paciente.

Mecanismo de Ação:

A água destilada estéril em si não possui um mecanismo de ação farmacológico no corpo. Sua função é servir como um **solvente** para dissolver substâncias medicamentosas, permitindo que sejam administradas por via parenteral (injeção ou infusão). Ela facilita a distribuição do fármaco na corrente sanguínea e, subsequentemente, para os tecidos onde exercerá seu efeito.

Farmacocinética:

A água destilada estéril, quando administrada isoladamente em grandes volumes por via intravenosa, se distribui rapidamente pelo compartimento extracelular e, devido à sua natureza hipotônica, pode entrar nas células por osmose. O excesso de água é então eliminado pelos rins através da diurese. No entanto, na prática clínica, a água para injeção é quase sempre administrada como um veículo para medicamentos, e a farmacocinética da solução final será determinada pelas propriedades do fármaco dissolvido.

Farmacodinâmica:

A água destilada estéril, por si só, não possui efeitos farmacodinâmicos diretos nos receptores, enzimas ou outros alvos biológicos do corpo. No entanto, seu uso inadequado pode levar a efeitos fisiológicos adversos devido às suas propriedades físico-químicas:

- Hipotonicidade: A administração direta de grandes volumes pode causar hemodiluição (diminuição da concentração de eletrólitos e proteínas no sangue) e hemólise.
- Expansão do volume intravascular: Pode levar à sobrecarga hídrica, especialmente em pacientes com comprometimento da função cardíaca ou renal.

Em resumo, a água destilada estéril é um componente essencial na administração de muitos medicamentos injetáveis, mas suas propriedades devem ser consideradas cuidadosamente para garantir a segurança e a eficácia da terapia. A escolha do diluente e o volume utilizado devem seguir as recomendações específicas para cada medicamento.

✿ Bicarbonato de Sódio 8,4%

Interações:

O bicarbonato de sódio pode interagir com diversos medicamentos, principalmente devido ao seu efeito alcalinizante:

- Medicamentos com excreção renal influenciada pelo pH urinário (salicilatos, barbitúricos, lítio, tetraciclinas): A alcalinização da urina pelo bicarbonato de sódio pode aumentar a excreção de ácidos fracos (como salicilatos e barbitúricos), diminuindo seus níveis séricos e sua eficácia. Por outro lado, pode diminuir a excreção de bases fracas (como lítio e algumas tetraciclinas), aumentando seus níveis séricos e o risco de toxicidade.
- Simpatomiméticos (epinefrina, norepinefrina, dopamina): A alcalose induzida pelo bicarbonato de sódio pode aumentar a inativação dessas catecolaminas.
- Cloreto de cálcio: A administração concomitante pode levar à precipitação de carbonato de cálcio se misturados na mesma linha intravenosa.
- Insulina: A alcalose pode aumentar a ligação da insulina aos receptores, potencialmente levando à hipoglicemia.
- Lactato de sódio: A administração concomitante pode aumentar o risco de alcalose metabólica.
- Diuréticos poupadores de potássio (espironolactona, amilorida, triantereno): Podem diminuir a excreção de bicarbonato, aumentando o risco de alcalose metabólica.
- Antiácidos contendo alumínio ou cálcio: O uso crônico com bicarbonato de sódio pode aumentar a absorção de alumínio ou cálcio, respectivamente.
- Preparações entéricas: A alcalinização do pH gástrico pode levar à dissolução prematura de revestimentos entéricos, liberando o medicamento no estômago e potencialmente causando irritação gástrica ou alterando a absorção.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia do bicarbonato de sódio. Sua administração é guiada pela necessidade clínica imediata de corrigir distúrbios ácido-base ou eletrolíticos, sem relação com os ritmos circadianos.

Mecanismo de Ação:

O bicarbonato de sódio atua como um agente alcalinizante. Seu mecanismo de ação primário envolve o aumento da concentração de bicarbonato (HCO_3^-) no sangue e nos fluidos extracelulares. O bicarbonato é um tampão fundamental no sistema fisiológico de equilíbrio ácido-base.

- Neutralização do excesso de ácido: Ao aumentar a concentração de bicarbonato, ele reage com os íons hidrogênio (H^+) em excesso, formando ácido carbônico (H_2CO_3), que se dissocia em dióxido de carbono (CO_2) e água (H_2O). O CO_2 é então eliminado pelos pulmões através da ventilação. $\text{H}^+ + \text{HCO}_3^- \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$
- Aumento do pH sanguíneo: Ao consumir os íons hidrogênio, o bicarbonato de sódio eleva o pH sanguíneo, corrigindo a acidose.
- Alcalinização da urina: No rim, o bicarbonato de sódio aumenta a excreção de bicarbonato na urina, elevando o pH urinário. Isso pode ser útil para aumentar a solubilidade de certas substâncias (como o ácido úrico) e facilitar sua excreção, prevenindo a formação de cálculos renais.

Farmacocinética:

- **Absorção:** O bicarbonato de sódio é administrado por via intravenosa para uma ação rápida e controle preciso da dose. A absorção oral de bicarbonato (em outras formulações) é rápida e eficaz, mas a via IV é preferida em situações agudas.
- **Distribuição:** O bicarbonato se distribui rapidamente pelo fluido extracelular. A capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica é limitada, a menos que haja uma alteração significativa no pH sanguíneo e no CO₂ cerebral.
- **Metabolismo:** O bicarbonato administrado exogenamente participa do sistema de tamponamento endógeno e é convertido em ácido carbônico, que se dissocia em CO₂ e água. O CO₂ é então eliminado pelos pulmões.
- **Eliminação:** O excesso de bicarbonato é excretado pelos rins. A excreção renal de bicarbonato é regulada para manter o equilíbrio ácido-base do organismo. Em condições de alcalose, a excreção de bicarbonato aumenta.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica do bicarbonato de sódio está relacionada aos seus efeitos na correção da acidose e na alteração do pH dos fluidos corporais:

- **Correção da acidose metabólica:** A administração de bicarbonato de sódio aumenta o pH sanguíneo e os níveis de bicarbonato, aliviando os sintomas e as consequências fisiológicas da acidose metabólica.
- **Aumento do pH urinário:** A alcalinização da urina pode aumentar a solubilidade de certos fármacos e metabólitos, facilitando sua excreção e prevenindo a cristalização nos túbulos renais (por exemplo, na rabdomiólise ou no tratamento com metotrexato em altas doses).
- **Efeitos eletrolíticos:** A administração de bicarbonato de sódio fornece sódio, o que pode ser relevante em pacientes com depleção de sódio ou em risco de hipernatremia (especialmente em pacientes com comprometimento da função renal ou cardíaca).
- **Efeitos cardiovasculares:** A correção da acidose pode melhorar a resposta do miocárdio às catecolaminas e reduzir o risco de arritmias em certas situações de emergência cardiovascular.

A administração de bicarbonato de sódio requer cautela e monitorização dos gases sanguíneos, eletrólitos (especialmente potássio e cálcio) e do estado clínico do paciente para evitar a supercorreção da acidose, resultando em alcalose metabólica, sobrecarga de sódio e outros efeitos adversos.

☼ Cloreto de Sódio 0,9% & 20%

Interações:

As interações do cloreto de sódio dependem da concentração e do contexto clínico de uso:

- Cloreto de Sódio 0,9% (Solução Isotônica):

- **Medicamentos diluídos em solução salina:** Pode haver incompatibilidade física ou química com alguns fármacos quando diluídos em solução salina. É essencial verificar a compatibilidade antes da mistura.
- **Medicamentos que afetam o equilíbrio hidroeletrolítico (diuréticos, corticosteroides):** A administração concomitante pode influenciar o balanço de sódio e água do paciente. Diuréticos podem aumentar a excreção de sódio, enquanto corticosteroides podem levar à retenção.
- **Lítio:** A excreção de lítio é inversamente proporcional à reabsorção de sódio nos rins. A administração de grandes volumes de solução salina pode aumentar a excreção de lítio e diminuir seus níveis séricos, reduzindo a eficácia.
- **Bloqueadores neuromusculares (suxametônio):** A administração de grandes volumes de solução salina pode influenciar o equilíbrio eletrolítico, potencialmente afetando a resposta aos bloqueadores neuromusculares.

- Cloreto de Sódio 20% (Solução Hipertônica):

- Medicamentos que podem ser exacerbados pela hipernatremia (lítio): A administração de solução salina hipertônica pode aumentar ainda mais os níveis de sódio, o que pode influenciar a excreção e os níveis séricos de lítio.
- Medicamentos que causam retenção de sódio (corticosteroides): A coadministração pode aumentar o risco de hipervolemia e hipernatremia.
- Diuréticos: A resposta aos diuréticos pode ser afetada pela administração de solução salina hipertônica, dependendo do objetivo do tratamento (correção da hiponatremia versus controle da volemia).
- Agentes que aumentam a excreção de água livre (vaptans): O uso concomitante deve ser monitorado cuidadosamente, pois ambos afetam o equilíbrio de sódio e água.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia do cloreto de sódio. A administração de soluções salinas é guiada pela necessidade clínica de hidratação, correção de desequilíbrios eletrolíticos ou como veículo para medicamentos, sem uma relação estabelecida com os ritmos circadianos.

Mecanismo de Ação:

O mecanismo de ação do cloreto de sódio está relacionado ao seu papel na manutenção do equilíbrio hidroeletrolítico e da pressão osmótica nos fluidos corporais:

- Cloreto de Sódio 0,9% (Solução Isotônica): Possui uma concentração de solutos semelhante à do plasma sanguíneo, o que significa que não causa movimento significativo de água para dentro ou para fora das células. Sua administração aumenta o volume do fluido extracelular, sendo útil para hidratação e reposição de perdas volêmicas.
- Cloreto de Sódio 20% (Solução Hipertônica): Possui uma concentração de solutos muito maior que a do plasma sanguíneo. Sua administração aumenta a osmolaridade do fluido extracelular, criando um gradiente osmótico que atrai água do espaço intracelular para o extracelular. Esse movimento de água é utilizado para reduzir o edema cerebral e aumentar a concentração sérica de sódio em casos de hiponatremia grave.

Farmacocinética:

- Absorção: O cloreto de sódio é administrado por via intravenosa, resultando em biodisponibilidade imediata e completa no compartimento intravascular.
- Distribuição: O sódio e o cloreto são distribuídos por todo o fluido extracelular. O sódio é o principal cátion do fluido extracelular, e o cloreto é o principal ânion. A distribuição é regulada por mecanismos homeostáticos para manter a osmolaridade e o volume dos fluidos corporais.
- Metabolismo: O sódio e o cloreto não são metabolizados no organismo.
- Eliminação: O excesso de sódio e cloreto é eliminado principalmente pelos rins, com pequenas quantidades perdidas pelo suor e pelas fezes. A excreção renal é finamente regulada por hormônios como o aldosterona e o hormônio antidiurético (ADH) para manter o equilíbrio hidroeletrolítico.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica do cloreto de sódio está relacionada aos seus efeitos na volemia, na osmolaridade e no equilíbrio eletrolítico:

- Cloreto de Sódio 0,9% (Solução Isotônica):

- Expansão do volume extracelular: Aumenta o volume plasmático e o fluido intersticial.
- Manutenção da hidratação: Repõe perdas de fluidos isotônicos.
- Veículo para medicamentos: Fornece um meio para a administração de outros fármacos por via intravenosa

- Cloreto de Sódio 20% (Solução Hipertônica):

Aumento da osmolaridade plasmática: Atrai água do espaço intracelular para o extracelular.

- Redução do edema cerebral: O movimento de água do cérebro para o sangue pode diminuir a pressão intracraniana.
- Aumento da concentração sérica de sódio: Corrige a hiponatremia grave.
- Expansão do volume intravascular: Pode ocorrer, exigindo cautela em pacientes com risco de sobrecarga hídrica.

A administração de soluções de cloreto de sódio requer monitorização cuidadosa do estado de hidratação, dos eletrólitos séricos (especialmente sódio e cloreto) e da osmolaridade plasmática, especialmente no caso da solução hipertônica, para evitar complicações como hipernatremia, hipervolemia, edema pulmonar e desmielinização osmótica (na correção rápida da hiponatremia crônica).

✿ Cloreto de Potássio 19,1% (KCl)

Interações:

O cloreto de potássio pode interagir com diversos medicamentos que afetam os níveis de potássio ou a resposta ao potássio:

- Diuréticos poupadores de potássio (espironolactona, amilorida, triantereno): A coadministração pode levar à hipercalemia grave, pois ambos reduzem a excreção de potássio. Geralmente contraindicado.
- Inibidores da ECA (captopril, enalapril, lisinopril) e Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina II (BRA) (losartana, valsartana): Podem aumentar os níveis de potássio, especialmente em pacientes com insuficiência renal ou outras condições predisponentes. Requer monitorização cuidadosa do potássio sérico.
- Suplementos de potássio (outras formulações orais ou IV): A administração concomitante aumenta o risco de hipercalemia.
- Digitálicos (digoxina): A hipocalemia potencializa os efeitos tóxicos dos digitálicos (arritmias). A correção rápida da hipocalemia pode causar toxicidade digitálica. Monitorar os níveis de potássio e a função cardíaca é essencial.
- Bloqueadores neuromusculares (suxametônio): A administração de potássio pode aumentar o risco de hipercalemia associada ao suxametônio em certos pacientes (por exemplo, aqueles com queimaduras extensas, trauma grave ou desnervação muscular).
- Insulina: A insulina promove a entrada de potássio nas células, podendo diminuir os níveis séricos de potássio. A administração concomitante pode necessitar de ajuste da dose de potássio.
- Betabloqueadores não seletivos: Podem prejudicar a entrada de potássio nas células, potencialmente elevando os níveis séricos, especialmente durante o exercício.
- Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs): Podem aumentar os níveis de potássio, especialmente em pacientes com comprometimento da função renal.
- Heparina: Pode inibir a produção de aldosterona, levando à retenção de potássio e possível hipercalemia.
- Diuréticos de alça e tiazídicos: Embora causem perda de potássio, a administração concomitante de suplementos de potássio é comum para prevenir ou tratar a hipocalemia induzida por esses diuréticos. Requer monitorização cuidadosa para evitar hipercalemia.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia do cloreto de potássio. A administração de potássio é guiada pela necessidade clínica de corrigir ou prevenir a hipocalemia, determinada pela monitorização dos níveis séricos de potássio, sem relação direta com os ritmos circadianos.

Mecanismo de Ação:

O potássio é o principal cátion intracelular e desempenha um papel crucial em diversos processos fisiológicos, incluindo:

- Manutenção do potencial de membrana celular: Essencial para a excitabilidade nervosa e muscular, incluindo a função cardíaca.
- Condução nervosa: Participa da geração e propagação dos impulsos nervosos.
- Contração muscular: Fundamental para a contração dos músculos esqueléticos, cardíaco e liso.
- Equilíbrio ácido-base: Influencia a distribuição de hidrogênio entre os

compartimentos intracelular e extracelular.

- **Metabolismo celular:** Envolvido em processos enzimáticos e na síntese de proteínas e glicôgeno.

A administração de cloreto de potássio visa restaurar ou manter as concentrações adequadas de potássio no fluido extracelular e intracelular, corrigindo a hipocalemia e suas manifestações clínicas.

Farmacocinética:

- **Absorção:** O cloreto de potássio é bem absorvido no trato gastrointestinal quando administrado por via oral. A formulação intravenosa (como a solução a 19,1%, sempre diluída) contorna a absorção e entra diretamente na corrente sanguínea.
- **Distribuição:** O potássio é distribuído por todos os fluidos corporais, com a maior parte localizada no compartimento intracelular. A distribuição entre os compartimentos intra e extracelular é influenciada por fatores como o pH sanguíneo, a insulina e a estimulação beta-adrenérgica.
- **Metabolismo:** O potássio não é metabolizado no organismo.
- **Eliminação:** A principal via de eliminação do potássio é a excreção renal, regulada pela aldosterona. Pequenas quantidades são perdidas pelo suor e pelas fezes. A capacidade dos rins de excretar potássio é influenciada pelo estado ácido-base, pela ingestão de sódio e pela função renal.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica do cloreto de potássio está relacionada aos seus efeitos no restabelecimento das concentrações normais de potássio e na correção das consequências da hipocalemia:

- **Correção da hipocalemia:** A administração de potássio aumenta os níveis séricos, aliviando os sintomas como fraqueza muscular, fadiga, cãibras, arritmias cardíacas e alterações no ECG (ondas U, achatamento das ondas T, depressão do segmento ST).
- **Prevenção da hipocalemia:** Em pacientes com risco de deficiência de potássio devido ao uso de certos medicamentos (diuréticos de alça e tiazídicos) ou outras condições (perdas gastrointestinais), a suplementação pode prevenir o desenvolvimento de hipocalemia.
- **Efeitos eletrocardiográficos:** A normalização dos níveis de potássio leva à resolução das alterações eletrocardiográficas associadas à hipocalemia.

A administração de cloreto de potássio, especialmente por via intravenosa, requer cautela e monitorização contínua do ECG e dos níveis séricos de potássio para evitar a hipercalemia, que também pode ser perigosa e causar arritmias cardíacas graves. A solução a 19,1% nunca deve ser administrada não diluída devido ao risco de irritação venosa, dor e hipercalemia rápida e fatal. A velocidade de infusão e a concentração da solução diluída devem ser cuidadosamente controladas.

✿ Enema de Glicerina 12%

Interações:

As interações medicamentosas significativas com o enema de glicerina são incomuns devido à sua administração local e mínima absorção sistêmica. No entanto, algumas considerações podem ser relevantes:

- **Outros laxantes:** O uso concomitante de outros laxantes pode potencializar os efeitos laxativos, aumentando o risco de cólicas abdominais, diarreia e desidratação.
- **Medicamentos de uso retal:** A administração de outros medicamentos por via retal logo após um enema de glicerina pode ter sua absorção alterada devido ao aumento da motilidade intestinal e à possível diluição do medicamento. Recomenda-se um intervalo entre as administrações.
- **Medicamentos que afetam o equilíbrio eletrolítico (diuréticos):** Embora a absorção sistêmica da glicerina seja mínima, o uso frequente de enemas pode, teoricamente, levar

a um desequilíbrio eletrolítico em pacientes predispostos ou com outras condições médicas. Em pacientes que também utilizam diuréticos, o risco pode ser ligeiramente aumentado.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia do enema de glicerina. Sua administração é geralmente determinada pela necessidade imediata de aliviar a constipação, sem relação com os ritmos circadianos. A resposta ao enema é tipicamente rápida, ocorrendo dentro de 15 a 60 minutos após a administração.

Mecanismo de Ação:

O enema de glicerina atua principalmente por dois mecanismos:

- **Efeito Osmótico:** A glicerina é uma substância hiperosmótica. Quando introduzida no reto, ela atrai água dos tecidos circundantes para o lúmen intestinal. Esse aumento do conteúdo líquido amolece as fezes endurecidas e aumenta o volume do bolo fecal, estimulando os reflexos de defecação e facilitando a evacuação.
- **Efeito Lubrificante:** A glicerina também possui propriedades lubrificantes, o que auxilia na passagem das fezes pelo reto e ânus, tornando a evacuação mais suave e menos desconfortável.

A combinação desses efeitos resulta em uma evacuação geralmente rápida e previsível.

Farmacocinética:

A absorção sistêmica da glicerina administrada por via retal em enema é geralmente mínima. A maior parte da glicerina permanece no reto e cólon distal, onde exerce seu efeito osmótico e lubrificante. A pequena quantidade que pode ser absorvida é metabolizada pelo fígado e excretada pelos rins como outros carboidratos. Devido à baixa absorção sistêmica, os efeitos farmacocinéticos da glicerina administrada por enema são limitados.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica do enema de glicerina está relacionada aos seus efeitos locais no reto e cólon distal, promovendo a evacuação:

- **Laxação rápida e suave:** O enema de glicerina geralmente produz uma resposta evacuadora dentro de 15 a 60 minutos após a administração.
- **Amolecimento das fezes:** A atração de água para o lúmen intestinal amolece as fezes endurecidas, facilitando sua passagem.
- **Estímulo da motilidade intestinal:** O aumento do volume fecal e a irritação local leve podem estimular os reflexos de defecação.
- **Lubrificação:** A glicerina lubrifica o reto e o ânus, reduzindo o atrito durante a evacuação.

O enema de glicerina é considerado um laxante de ação local com poucos efeitos sistêmicos, tornando-o uma opção relativamente segura para o alívio da constipação ocasional em diversas populações, incluindo crianças e idosos. No entanto, o uso crônico e excessivo de laxantes, incluindo enemas, não é recomendado e pode levar à dependência e a alterações na função intestinal normal.

✿ Gliconato de Cálcio 100 mg/mL 10%

Interações:

O gliconato de cálcio pode interagir com diversos medicamentos:

- **Digitálicos (digoxina):** A administração de cálcio, especialmente por via intravenosa e rápida, pode aumentar o risco de arritmias cardíacas em pacientes digitalizados. A monitorização cardíaca é essencial.
- **Diuréticos tiazídicos:** Podem aumentar a reabsorção renal de cálcio, levando à hipercalcemia, especialmente em pacientes que também recebem suplementação de cálcio.
- **Diuréticos de alça (furosemida):** Podem aumentar a excreção renal de cálcio, potencialmente diminuindo a eficácia da suplementação de cálcio.

- Bloqueadores dos canais de cálcio (verapamil, diltiazem): A administração de cálcio pode antagonizar os efeitos desses medicamentos.
- Antibióticos (tetraciclina, fluoroquinolonas): A administração oral de cálcio pode reduzir a absorção desses antibióticos devido à formação de complexos insolúveis no trato gastrointestinal. Embora menos relevante para a administração intravenosa de gliconato de cálcio, é importante considerar se o paciente também está recebendo essas medicações por via oral.
- Bicarbonato de sódio: A administração concomitante na mesma linha intravenosa pode levar à precipitação de carbonato de cálcio.
- Fosfato: A administração concomitante pode levar à precipitação de fosfato de cálcio, especialmente em pacientes com hiperfosfatemia.
- Sulfato de magnésio: A administração concomitante pode alterar os níveis de cálcio e magnésio, e seus efeitos podem ser sinérgicos ou antagônicos em diferentes sistemas.
- Agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes (rocurônio, vecurônio): O cálcio pode antagonizar o bloqueio neuromuscular produzido por esses agentes.
- Fenitoína: A administração intravenosa de cálcio pode diminuir os níveis séricos de fenitoína.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia do gliconato de cálcio. A administração de cálcio é guiada pela necessidade clínica de corrigir ou prevenir a hipocalcemia, determinada pela monitorização dos níveis séricos de cálcio e dos sintomas do paciente, sem relação direta com os ritmos circadianos.

Mecanismo de Ação:

O cálcio é um eletrólito essencial com diversas funções fisiológicas, incluindo:

- Contração muscular: Necessário para a contração dos músculos esqueléticos, cardíaco e liso.
- Transmissão nervosa: Envolvido na liberação de neurotransmissores.
- Coagulação sanguínea: Fator essencial na cascata de coagulação.
- Função enzimática: Cofator para várias enzimas.
- Integridade óssea e dentária: Componente principal dos ossos e dentes.
- Permeabilidade da membrana celular: Influencia a permeabilidade das membranas celulares.

A administração de gliconato de cálcio visa restaurar ou manter as concentrações adequadas de cálcio no fluido extracelular, corrigindo a hipocalcemia e suas manifestações clínicas. O gliconato de cálcio é uma das formas de cálcio menos irritantes para administração intravenosa.

Farmacocinética:

- Absorção: O gliconato de cálcio é administrado por via intravenosa, resultando em biodisponibilidade imediata e completa na corrente sanguínea. A absorção oral de cálcio (de outras formas) é influenciada por fatores como o pH intestinal, a presença de vitamina D e a ingestão de outros nutrientes.
- Distribuição: O cálcio é amplamente distribuído no organismo, com a maior parte armazenada nos ossos. No fluido extracelular, o cálcio existe em três formas: ligado a proteínas (principalmente albumina), complexado com ânions (como fosfato e citrato) e na forma ionizada (livre), que é a fisiologicamente ativa. A distribuição entre essas formas pode ser influenciada pelo pH sanguíneo e pelos níveis de outras proteínas e eletrólitos.
- Metabolismo: O cálcio não é metabolizado no organismo.
- Eliminação: O cálcio é eliminado principalmente pelos rins, com a excreção regulada pelo paratormônio (PTH) e pela vitamina D. Pequenas quantidades são perdidas nas fezes e no suor.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica do gliconato de cálcio está relacionada aos seus efeitos no restabelecimento das concentrações normais de cálcio e na correção das consequências da hipocalcemia:

- **Correção da hipocalcemia:** A administração de cálcio eleva os níveis séricos, aliviando os sintomas como tetania, espasmos musculares, parestesias, convulsões, arritmias cardíacas e alterações no ECG (prolongamento do intervalo QT).
- **Prevenção da hipocalcemia:** Em pacientes com risco de deficiência de cálcio (por exemplo, após tireoidectomia, em certas condições renais), a suplementação pode prevenir o desenvolvimento de hipocalcemia.
- **Efeitos cardiovasculares:** O cálcio desempenha um papel importante na função cardíaca, e a correção da hipocalcemia pode melhorar a contratilidade e a estabilidade elétrica do coração.

A administração de gliconato de cálcio por via intravenosa deve ser feita lentamente para minimizar o risco de efeitos adversos cardiovasculares, como bradicardia e arritmias. A monitorização dos níveis séricos de cálcio e do ECG é essencial durante a infusão, especialmente em pacientes com doenças cardíacas ou que estejam recebendo digitálicos.

✿ **Glicose + Cloreto de Sódio + Água Destilada Estéril (Soro Glicofisiológico)**
45,5 mg + 9 mg + 1mL

Interações:

As interações do soro glicofisiológico estão relacionadas principalmente aos componentes individuais (glicose e cloreto de sódio) e ao contexto clínico de uso:

- **Medicamentos que afetam a glicemia** (insulina, antidiabéticos orais, corticosteroides):

A infusão de glicose pode elevar os níveis de glicose sanguínea, exigindo ajuste da dose de insulina ou outros antidiabéticos em pacientes diabéticos. Corticosteroides também podem aumentar a glicemia e antagonizar o efeito de antidiabéticos.

- **Medicamentos que afetam o equilíbrio hidroeletrólítico** (diuréticos, corticosteroides):

A administração de solução salina (cloreto de sódio) pode influenciar o balanço de sódio e água. Diuréticos podem aumentar a excreção de sódio, enquanto corticosteroides podem levar à retenção.

- **Lítio:** A excreção de lítio é inversamente proporcional à reabsorção de sódio nos rins. A administração de grandes volumes de solução salina pode aumentar a excreção de lítio e diminuir seus níveis séricos, reduzindo a eficácia.

- **Medicamentos cardiovasculares (digitálicos):** Alterações nos níveis de eletrólitos (especialmente sódio e potássio, que podem ser indiretamente afetados por grandes volumes de infusão) podem influenciar a toxicidade dos digitálicos.

- **Medicamentos metabolizados pela via da glicólise:** A infusão de glicose pode influenciar o metabolismo desses fármacos, embora geralmente não seja clinicamente significativo em infusões de soro glicofisiológico com concentrações moderadas de glicose.

É importante considerar que o soro glicofisiológico também serve como veículo para a administração de outros medicamentos intravenosos, e as interações específicas com esses fármacos devem ser verificadas individualmente.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia do soro glicofisiológico. A administração desta solução é guiada pela necessidade clínica de hidratação, fornecimento de eletrólitos e/ou glicose, sem uma relação direta com os ritmos circadianos. A velocidade e o volume da infusão são determinados pelo estado clínico do paciente e pelos objetivos terapêuticos.

Mecanismo de Ação:

- O soro glicofisiológico combina os mecanismos de ação da glicose e do cloreto de sódio:

- **Glicose:** Fornece uma fonte de energia para as células do corpo. Após ser captada

pelas células (facilitada pela insulina em muitos tecidos), a glicose é metabolizada através da glicólise e do ciclo de Krebs para produzir ATP (adenosina trifosfato), a principal moeda energética celular.

- Cloreto de Sódio: Fornece sódio e cloreto, os principais eletrólitos do fluido extracelular. O sódio é crucial para a manutenção do volume extracelular, da pressão osmótica e da transmissão nervosa e muscular. O cloreto também desempenha um papel no equilíbrio eletrolítico e ácido-base.
- Água Destilada Estéril: Serve como veículo para dissolver a glicose e o cloreto de sódio e para fornecer hidratação. A solução resultante é ligeiramente hipotônica, o que significa que fornece água livre que pode se mover para o espaço intracelular após a glicose ser metabolizada.

Farmacocinética:

A farmacocinética do soro glicofisiológico envolve a distribuição e o metabolismo da glicose e dos eletrólitos:

- Glicose: Após a infusão intravenosa, a glicose entra diretamente na corrente sanguínea. Sua concentração plasmática é regulada pela insulina, que promove a captação da glicose pelas células para utilização como energia ou armazenamento como glicogênio (no fígado e músculos) ou gordura (no tecido adiposo). O excesso de glicose pode ser excretado pelos rins se a capacidade de reabsorção tubular for excedida (glicosúria).
- Cloreto de Sódio: O sódio e o cloreto distribuem-se pelo fluido extracelular. A concentração plasmática de sódio é regulada por mecanismos homeostáticos que envolvem o hormônio antidiurético (ADH), a aldosterona e o peptídeo natriurético atrial (ANP). O excesso de sódio e cloreto é excretado principalmente pelos rins.
- Água: A água infundida distribui-se por todos os compartimentos hídricos do corpo, seguindo os gradientes osmóticos. A excreção da água é regulada pelo ADH e pela sede.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica do soro glicofisiológico está relacionada aos seus efeitos na hidratação, no fornecimento de energia e na manutenção do equilíbrio eletrolítico:

- Hidratação: Fornece água para repor perdas ou manter o volume hídrico adequado. A natureza ligeiramente hipotônica contribui para a hidratação celular após a metabolização da glicose.
- Fornecimento de energia: A glicose é uma fonte rápida de energia para as células, útil em pacientes com ingestão oral limitada ou necessidades energéticas aumentadas.
- Manutenção do equilíbrio eletrolítico: O cloreto de sódio ajuda a manter os níveis adequados de sódio e cloreto no fluido extracelular, essenciais para diversas funções fisiológicas.
- Prevenção da hipoglicemia: A glicose na solução pode ajudar a prevenir a hipoglicemia em pacientes que não estão recebendo nutrição adequada por via oral. O soro glicofisiológico é frequentemente utilizado como fluido de manutenção intravenoso, fornecendo uma combinação de água, eletrólitos e calorias em pacientes que não podem se alimentar adequadamente por via oral. A concentração específica (4,55% de glicose e 0,9% de cloreto de sódio) visa fornecer uma quantidade adequada de cada componente para atender às necessidades básicas da maioria dos pacientes, considerando a necessidade de evitar hiperglicemia significativa e desequilíbrios eletrolíticos. A monitorização da glicemia e dos eletrólitos séricos é importante durante a infusão prolongada.

✿ Glicose 25% & 50%

Interações:

As interações da glicose em altas concentrações (25% e 50%) estão principalmente relacionadas aos seus efeitos metabólicos e à administração concomitante de outros

medicamentos:

- Insulina e outros antidiabéticos (sulfonilureias, metformina, GLP-1 agonistas, SGLT2 inibidores): A infusão de glicose hipertônica pode elevar significativamente os níveis de glicose sanguínea, antagonizando os efeitos hipoglicemiantes da insulina e de outros antidiabéticos. Pode ser necessário ajustar as doses desses medicamentos.
 - Corticosteroides: Podem aumentar a glicemia e antagonizar o efeito de antidiabéticos. A infusão de glicose hipertônica em pacientes recebendo corticosteroides pode levar a hiperglicemia significativa.
 - Diuréticos (tiazídicos, de alça): Podem elevar os níveis de glicose sanguínea, especialmente em pacientes diabéticos ou com intolerância à glicose, e podem exacerbar a hiperglicemia induzida pela infusão de glicose hipertônica.
 - Agentes simpatomiméticos (epinefrina, norepinefrina): Podem aumentar a glicemia devido à estimulação da glicogenólise e da gliconeogênese, potencializando o efeito hiperglicemiante da infusão de glicose hipertônica.
 - Bloqueadores beta-adrenérgicos não seletivos: Podem mascarar os sinais de hipoglicemia e prejudicar a liberação de insulina em resposta à elevação da glicose.
 - Soluções para nutrição parenteral total (NPT): A administração concomitante requer monitorização cuidadosa da glicemia para evitar hiperglicemia excessiva. A glicose já é um componente principal das soluções de NPT.
- É crucial monitorar rigorosamente a glicemia em pacientes recebendo infusões de glicose hipertônica, especialmente aqueles com diabetes mellitus ou outras condições que afetam o metabolismo da glicose.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia da glicose em infusões hipertônicas (25% e 50%). A administração dessas soluções é determinada pela necessidade clínica imediata de fornecer calorias ou tratar hipoglicemia grave, sem relação direta com os ritmos circadianos. A velocidade e o volume da infusão são ajustados com base na resposta glicêmica do paciente e nas necessidades metabólicas.

Mecanismo de Ação:

A glicose é um carboidrato simples e a principal fonte de energia para as células do corpo. Seu mecanismo de ação primário envolve:

- Fornecimento de substrato energético: Após a infusão intravenosa, a glicose entra diretamente na corrente sanguínea e é distribuída para os tecidos. Sob a influência da insulina, a glicose é transportada para dentro das células, onde é metabolizada através da glicólise e do ciclo de Krebs para produzir ATP (adenosina trifosfato), a principal moeda energética celular.
- Elevação da glicemia: A infusão de soluções hipertônicas de glicose (25% e 50%) aumenta rapidamente a concentração de glicose no sangue. No tratamento da hipoglicemia, esse aumento visa restaurar os níveis de glicose a uma faixa segura, fornecendo combustível para o cérebro e outras células dependentes de glicose.
- Efeito osmótico: Soluções hipertônicas de glicose exercem um efeito osmótico, atraindo água do espaço intracelular para o extracelular. Esse efeito deve ser considerado ao administrar grandes volumes ou infusões rápidas, pois pode levar a desidratação celular.

Farmacocinética:

- Absorção: A glicose é administrada diretamente na corrente sanguínea por via intravenosa, contornando a absorção gastrointestinal e proporcionando biodisponibilidade de 100%.
- Distribuição: A glicose distribui-se rapidamente pelo fluido extracelular. Sua entrada nas células é facilitada pela insulina (exceto em alguns tecidos como o cérebro e o fígado, onde a captação é parcialmente independente da insulina).
- Metabolismo: A glicose é metabolizada em todas as células do corpo através da glicólise e da respiração celular, produzindo energia (ATP), dióxido de carbono e água. O excesso de glicose pode ser convertido em glicogênio para armazenamento no fígado e músculos (glicogênese) ou em gordura (lipogênese) no tecido adiposo.
- Eliminação: Em indivíduos com níveis normais de glicose, a excreção renal é mínima.

No entanto, quando a glicemia excede a capacidade de reabsorção tubular renal (geralmente acima de 180-200 mg/dL), a glicose é excretada na urina (glicosúria).

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica das soluções de glicose a 25% e 50% está relacionada aos seus efeitos no metabolismo energético e na osmolaridade:

- Aumento rápido da glicemia: Utilizado para reverter a hipoglicemia grave, fornecendo glicose prontamente disponível para o cérebro e outros tecidos.
- Fornecimento calórico: Cada grama de glicose fornece aproximadamente 4 quilocalorias. Soluções hipertônicas podem fornecer uma quantidade significativa de calorias em um volume relativamente pequeno.
- Efeito osmótico: A alta osmolaridade dessas soluções pode levar à movimentação de água do espaço intracelular para o extracelular, o que pode ser útil em certas situações (por exemplo, no tratamento do edema cerebral, embora outras soluções hipertônicas sejam geralmente preferidas para essa finalidade), mas também pode causar desidratação celular se a administração não for cuidadosamente controlada.
- Estímulo da liberação de insulina: A elevação rápida da glicemia estimula a liberação de insulina pelas células beta do pâncreas (em indivíduos com função pancreática preservada).

A administração de glicose hipertônica requer monitorização cuidadosa da glicemia e do estado de hidratação do paciente. A velocidade de infusão deve ser controlada para evitar hiperglicemia excessiva e complicações osmóticas. Em pacientes com diabetes mellitus, a infusão deve ser acompanhada de administração de insulina conforme necessário para manter a glicemia dentro da faixa terapêutica.

✿ Manitol 20%

Interações:

O manitol pode interagir com diversos medicamentos, principalmente devido aos seus efeitos diuréticos e na concentração de eletrólitos:

- Lítio: O manitol aumenta a excreção renal de lítio, podendo reduzir seus níveis séricos e sua eficácia terapêutica. A monitorização dos níveis de lítio é recomendada.
- Digitálicos (digoxina): A desidratação e a perda de potássio induzidas pelo manitol podem aumentar o risco de toxicidade digitálica e arritmias cardíacas. Monitorar os níveis de eletrólitos e a função cardíaca é essencial.
- Bloqueadores neuromusculares (suxametônio, curare): O manitol pode potencializar o bloqueio neuromuscular.
- Diuréticos (outros): O efeito diurético do manitol pode ser aditivo com outros diuréticos, aumentando o risco de desidratação e desequilíbrios eletrolíticos.
- Inibidores da ECA (captopril, enalapril): A desidratação induzida pelo manitol pode aumentar o risco de hipotensão associada aos inibidores da ECA.
- Anticoagulantes (varfarina): Alterações no volume plasmático e na concentração de fatores de coagulação devido ao manitol podem influenciar o efeito anticoagulante. A monitorização do INR pode ser necessária.
- Salicilatos: O manitol pode aumentar a excreção renal de salicilatos, reduzindo seus níveis séricos.
- Ciclosporina: O manitol pode aumentar a concentração sérica de ciclosporina, elevando o risco de toxicidade.
- Agentes nefrotóxicos (aminoglicosídeos, anfotericina B): A desidratação induzida pelo manitol pode aumentar o risco de nefrotoxicidade desses agentes.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia do manitol. Sua administração é determinada pela necessidade clínica imediata de reduzir a pressão intracraniana/intraocular ou promover a diurese, sem relação direta com os ritmos

circadianos. A dose e a velocidade de infusão são ajustadas com base na resposta clínica e na monitorização dos parâmetros relevantes.

Mecanismo de Ação:

O manitol é um diurético osmótico. Seu mecanismo de ação envolve:

- Aumento da osmolaridade plasmática: Após a administração intravenosa, o manitol aumenta a osmolaridade do plasma sanguíneo. Isso cria um gradiente osmótico entre o sangue e os fluidos intracraniano e intraocular, resultando na movimentação de água desses compartimentos para o sangue, reduzindo a pressão.
- Inibição da reabsorção tubular de água: Nos rins, o manitol é filtrado pelos glomérulos, mas não é significativamente reabsorvido pelos túbulos renais. Sua presença no fluido tubular aumenta a osmolaridade desse fluido, diminuindo a reabsorção de água e sódio, resultando em aumento do volume urinário (diurese).
- Aumento do fluxo sanguíneo renal: O manitol pode aumentar o fluxo sanguíneo renal, o que também contribui para a diurese.

Farmacocinética:

- Absorção: O manitol é administrado por via intravenosa, resultando em biodisponibilidade imediata e completa na corrente sanguínea. Não é significativamente absorvido por via oral.
- Distribuição: O manitol distribui-se principalmente no espaço extracelular. Sua penetração na barreira hematoencefálica é limitada em condições normais, mas pode aumentar em casos de inflamação meníngea. Não penetra significativamente nas células.
- Metabolismo: O manitol sofre metabolismo mínimo no organismo, com apenas uma pequena fração sendo convertida em glicogênio no fígado.
- Eliminação: A principal via de eliminação do manitol é a excreção renal por filtração glomerular, com mínima reabsorção tubular. Sua meia-vida de eliminação é de aproximadamente 1,5 a 2 horas em indivíduos com função renal normal, mas pode ser prolongada em pacientes com insuficiência renal.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica do manitol está relacionada aos seus efeitos osmóticos nos diferentes compartimentos do corpo:

- Redução da pressão intracraniana (PIC): Ao aumentar a osmolaridade plasmática, o manitol retira água do parênquima cerebral para o sangue, diminuindo o volume cerebral e, conseqüentemente, a PIC.
- Redução da pressão intraocular (PIO): Similarmente, o manitol pode reduzir o volume do humor vítreo, diminuindo a PIO.
- Diurese: A presença de manitol no fluido tubular renal impede a reabsorção de água, levando a um aumento do volume urinário e da excreção de eletrólitos (sódio, potássio, cloreto).
- Promoção da excreção de substâncias tóxicas: O aumento do fluxo urinário pode facilitar a eliminação de certas toxinas.

A administração de manitol requer monitorização cuidadosa do estado de hidratação, dos eletrólitos séricos, da osmolaridade plasmática e da função renal. A superdosagem ou a administração rápida podem levar a desidratação, desequilíbrios eletrolíticos (incluindo hipernatremia ou hiponatremia), sobrecarga hídrica (especialmente em pacientes com comprometimento cardíaco ou renal) e edema pulmonar. É importante garantir uma diurese adequada após a administração para facilitar a eliminação do manitol e evitar o efeito rebote no aumento da PIC.

✿ Ringer com Lactato (Solução de Hartmann) - Concentrações por mL fornecidas

A solução de Ringer com Lactato é uma solução cristaloide isotônica utilizada para reposição de fluidos e eletrólitos, além de fornecer um agente

alcalinizante suave. As concentrações fornecidas por mL são:

- Cloreto de Sódio (NaCl): 6 mg
- Cloreto de Potássio (KCl): 0,3 mg
- Cloreto de Cálcio Di-hidratado ($\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$): 0,2 mg
- Lactato de Sódio ($\text{C}_3\text{H}_5\text{NaO}_3$): 3,2 mg
- Água Destilada Estéril: q.s.p. 1 mL

Essas concentrações são típicas da formulação padrão da solução de Ringer com Lactato.

Interações:

As interações da solução de Ringer com Lactato estão relacionadas principalmente aos seus componentes eletrolíticos e ao lactato:

- Medicamentos que afetam o equilíbrio de sódio e água (diuréticos, corticosteroides): A administração concomitante pode influenciar o balanço hidroeletrólítico. Diuréticos podem aumentar a excreção de sódio e água, enquanto corticosteroides podem levar à retenção.
- Lítio: A excreção renal de lítio é inversamente proporcional à reabsorção de sódio. A administração de grandes volumes de Ringer com Lactato pode aumentar a excreção de lítio e diminuir seus níveis séricos, potencialmente reduzindo a eficácia.
- Digitálicos (digoxina): Alterações nos níveis de eletrólitos, especialmente cálcio e potássio (presentes na solução), podem influenciar a toxicidade dos digitálicos. A hipercalcemia e a hipocalcemia podem aumentar o risco de arritmias.
- Bloqueadores neuromusculares (suxametônio): A presença de cálcio na solução pode teoricamente influenciar a resposta aos bloqueadores neuromusculares, mas o efeito geralmente não é clinicamente significativo em doses de infusão padrão.
- Medicamentos metabolizados no fígado: O lactato é metabolizado no fígado. Em pacientes com função hepática comprometida, a capacidade de metabolizar o lactato pode ser reduzida, levando à acidose láctica, especialmente em infusões rápidas ou grandes volumes.
- Medicamentos com excreção renal influenciada pelo pH urinário: O lactato é convertido em bicarbonato, o que pode alcalinizar levemente o sangue e, conseqüentemente, a urina. Isso pode afetar a excreção de certos fármacos (como salicilatos e barbitúricos, cuja excreção é aumentada em urina alcalina, e lítio, cuja excreção pode ser diminuída).
- Soluções contendo bicarbonato: A administração concomitante pode levar à alcalose excessiva.
- Ceftriaxona: A ceftriaxona não deve ser misturada ou administrada simultaneamente com soluções contendo cálcio, como o Ringer com Lactato, em recém-nascidos (≤ 28 dias de idade) devido ao risco de formação de precipitados insolúveis de ceftriaxona-cálcio no sangue, que podem ser fatais. Em pacientes com mais de 28 dias de idade, a administração sequencial deve ser feita com cuidado, com lavagem da linha intravenosa entre as infusões.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia da solução de Ringer com Lactato. Sua administração é guiada pela necessidade clínica de reposição de fluidos e eletrólitos, correção de desidratação ou suporte volêmico durante procedimentos cirúrgicos ou em outras condições médicas, sem relação direta com os ritmos circadianos. A velocidade e o volume da infusão são determinados pelo estado clínico do paciente e pelos objetivos terapêuticos.

Mecanismo de Ação:

A solução de Ringer com Lactato atua através da reposição de água e eletrólitos perdidos ou deficientes no organismo:

- Cloreto de Sódio: Fornece sódio e cloreto, os principais eletrólitos do fluido extracelular, essenciais para a manutenção do volume extracelular, da pressão osmótica e da transmissão nervosa e muscular.

- Cloreto de Potássio: Fornece potássio, o principal cátion intracelular, crucial para a função nervosa e muscular, incluindo a função cardíaca.
- Cloreto de Cálcio Di-hidratado: Fornece cálcio, importante para a contração muscular, a coagulação sanguínea, a transmissão nervosa e a integridade óssea.
- Lactato de Sódio: É um sal sódico do ácido láctico. No fígado, o lactato é convertido em bicarbonato, atuando como um agente alcalinizante indireto que pode ajudar a tamponar a acidose metabólica leve a moderada.
- Água Destilada Estéril: Serve como veículo para os eletrólitos, fornecendo hidratação. A solução é isotônica, o que significa que não causa movimento significativo de água para dentro ou para fora das células sanguíneas.

Farmacocinética:

A farmacocinética da solução de Ringer com Lactato envolve a distribuição e a eliminação dos seus componentes:

- Sódio, Potássio, Cloreto e Cálcio: Após a infusão intravenosa, esses eletrólitos entram diretamente na corrente sanguínea e se distribuem pelo fluido extracelular. Seus níveis plasmáticos são regulados por mecanismos homeostáticos que envolvem hormônios como a aldosterona, o hormônio antidiurético (ADH) e o paratormônio (PTH), e são eliminados principalmente pelos rins.
- Lactato: Após a infusão, o lactato é rapidamente metabolizado no fígado em piruvato, que então entra no ciclo de Krebs para produzir energia ou é convertido em glicose (gliconeogênese). Durante esse processo metabólico, há consumo de íons hidrogênio (H⁺), resultando na produção de bicarbonato. Em indivíduos com função hepática normal, o lactato é rapidamente metabolizado.
- Água: A água infundida distribui-se por todos os compartimentos hídricos do corpo, seguindo os gradientes osmóticos. A excreção da água é regulada pelo ADH e pela sede.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica da solução de Ringer com Lactato está relacionada aos seus efeitos na volemia, no equilíbrio eletrolítico e no equilíbrio ácido-base:

- Expansão do volume extracelular: A natureza isotônica da solução leva à expansão do volume plasmático e do fluido intersticial, útil na reposição de perdas volêmicas.
- Correção ou manutenção do equilíbrio eletrolítico: Fornece eletrólitos essenciais em concentrações semelhantes às do plasma, ajudando a corrigir ou prevenir deficiências.
- Tamponamento da acidose metabólica: O lactato é convertido em bicarbonato, o que pode ajudar a neutralizar o excesso de ácido no sangue em casos de acidose metabólica leve a moderada.

A solução de Ringer com Lactato é amplamente utilizada para hidratação intravenosa e reposição de eletrólitos em diversas situações clínicas. No entanto, sua utilização deve ser avaliada cuidadosamente em pacientes com condições específicas, como insuficiência cardíaca (devido ao conteúdo de sódio e ao aumento do volume intravascular), insuficiência renal (devido ao conteúdo de potássio e à capacidade limitada de excreção de eletrólitos) e disfunção hepática grave (devido à capacidade reduzida de metabolizar o lactato). A monitorização dos eletrólitos séricos, do estado ácido-base e do estado de hidratação do paciente é essencial durante a infusão.

✿ Sulfato de magnésio 10%

Interações:

O sulfato de magnésio pode interagir com diversos medicamentos:

- Bloqueadores neuromusculares (atracúrio, rocurônio, suxametônio): O magnésio pode potencializar o bloqueio neuromuscular, resultando em paralisia prolongada ou intensificada. Ajustes de dose podem ser necessários.
- Digitálicos (digoxina): A administração de magnésio, especialmente em casos de

hipocalcemia concomitante, pode aumentar o risco de arritmias cardíacas em pacientes digitalizados.

- Bloqueadores dos canais de cálcio (verapamil, nifedipino): A administração concomitante pode levar a hipotensão significativa e bloqueio cardíaco devido aos efeitos sinérgicos na função cardiovascular.
- Antibióticos aminoglicosídeos (gentamicina, tobramicina): O magnésio pode potencializar o bloqueio neuromuscular induzido por aminoglicosídeos.
- Antibióticos tetraciclina: A administração oral de magnésio pode reduzir a absorção das tetraciclina devido à formação de complexos insolúveis no trato gastrointestinal. Embora menos relevante para a administração intravenosa de sulfato de magnésio, é importante considerar se o paciente também está recebendo tetraciclina por via oral.
- Relaxantes musculares esqueléticos (baclofeno, tizanidina): O magnésio pode potencializar os efeitos sedativos e relaxantes musculares desses fármacos.
- Diuréticos de alça (furosemida): Podem aumentar a excreção de magnésio, potencialmente diminuindo a eficácia da suplementação de magnésio.
- Diuréticos tiazídicos: Podem diminuir a excreção de magnésio, potencialmente aumentando os níveis séricos.
- Fosfato de sódio ou potássio: A administração concomitante pode levar à precipitação de fosfato de magnésio.
- Preparações contendo cálcio: Podem antagonizar os efeitos do magnésio, especialmente em relação ao relaxamento muscular e à prevenção de convulsões.
- Agentes bloqueadores neuromusculares despolarizantes (suxametônio): Embora o magnésio possa potencializar o bloqueio de fase I, pode antagonizar o bloqueio de fase II.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia do sulfato de magnésio. Sua administração é geralmente guiada pela necessidade clínica imediata de corrigir a deficiência de magnésio ou tratar/prevenir condições como eclampsia e asma grave, sem relação direta com os ritmos circadianos. A dose e a velocidade de administração são ajustadas com base na condição clínica do paciente e na monitorização dos níveis séricos de magnésio e da resposta clínica.

Mecanismo de Ação:

O magnésio é um cátion essencial envolvido em inúmeros processos fisiológicos. O sulfato de magnésio atua de diversas maneiras, dependendo da condição tratada:

- Reposição de magnésio: Corrige a hipomagnesemia, restaurando as funções fisiológicas dependentes do magnésio, como a atividade enzimática, a transmissão neuromuscular e a excitabilidade cardíaca.
- Prevenção e tratamento de convulsões na eclampsia/pré-eclampsia: O magnésio deprime o sistema nervoso central, reduzindo a excitabilidade neuronal e prevenindo ou controlando as convulsões. Também pode ter efeitos vasodilatadores, contribuindo para a redução da pressão arterial.
- Broncodilatação: Em asma grave, o magnésio pode relaxar a musculatura lisa brônquica, possivelmente por antagonizar a ação do cálcio, reduzir a liberação de acetilcolina e histamina, e diminuir a hiper-reatividade das vias aéreas.
- Laxante osmótico: Quando administrado por via oral ou retal em concentrações mais elevadas, o magnésio atrai água para o lúmen intestinal, aumentando o volume fecal e estimulando a peristalse, facilitando a evacuação. (A solução a 10% é geralmente para administração intravenosa ou intramuscular).

Farmacocinética:

- Absorção: O magnésio é bem absorvido por via intramuscular e intravenosa. A absorção oral é variável e dependente da dose e da formulação. A solução a 10% é primariamente para administração parenteral.
- Distribuição: O magnésio distribui-se por todo o corpo, com cerca de 50-60% armazenado nos ossos, 39% nos tecidos moles e apenas 1% no fluido extracelular.

A concentração sérica de magnésio é uma pequena fração do magnésio corporal total.

- **Metabolismo:** O magnésio não é metabolizado no organismo.
- **Eliminação:** A principal via de eliminação do magnésio é a excreção renal. A excreção é influenciada pela concentração sérica de magnésio e pelo hormônio paratireoideiano (PTH).

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica do sulfato de magnésio está relacionada aos seus efeitos nos sistemas nervoso, cardiovascular, respiratório e neuromuscular:

- **Sistema Nervoso Central:** Deprime a excitabilidade neuronal, elevando o limiar convulsivo (antiepiléptico).
- **Sistema Cardiovascular:** Pode causar vasodilatação, levando à redução da pressão arterial. Em doses elevadas, pode ocorrer bloqueio cardíaco.
- **Sistema Respiratório:** Promove broncodilatação, aliviando o broncoespasmo em alguns casos de asma grave.
- **Sistema Neuromuscular:** Reduz a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular, causando relaxamento muscular. Em doses elevadas, pode levar à paralisia respiratória.
- **Equilíbrio Eletrolítico:** Influencia os níveis de outros eletrólitos, como cálcio e potássio.

A administração de sulfato de magnésio requer monitorização cuidadosa dos níveis séricos de magnésio, dos reflexos tendinosos profundos, da frequência respiratória, da pressão arterial e do ECG, especialmente durante a infusão intravenosa, para evitar toxicidade (hipotensão, depressão respiratória, perda de reflexos).

46. SOLUÇÕES EXPECTORANTES

46.1 Mucolítico

✿ Cloridrato de Ambroxol 15 e 30mg/mL

Interações:

As interações medicamentosas clinicamente significativas com o cloridrato de ambroxol são geralmente consideradas limitadas. No entanto, algumas precauções e potenciais interações devem ser consideradas:

- **Antitussígenos (supressores da tosse, como codeína, dextrometorfano):** A administração concomitante de ambroxol com antitussígenos pode não ser recomendada, pois a supressão do reflexo da tosse pode dificultar a expectoração do muco fluidificado pelo ambroxol, levando ao acúmulo de secreções nas vias aéreas.
- **Antibióticos (amoxicilina, cefuroxima, eritromicina):** Alguns estudos sugerem que o ambroxol pode aumentar a penetração de certos antibióticos nas secreções brônquicas. Embora isso possa ser teoricamente benéfico no tratamento de infecções respiratórias, a relevância clínica dessa interação ainda está sendo investigada e não é uma recomendação padrão para o uso concomitante.
- **Outros mucolíticos e expectorantes (bromexina, acetilcisteína):** A combinação de diferentes mucolíticos e expectorantes geralmente não é recomendada, pois seus efeitos podem não ser aditivos e o risco de efeitos colaterais pode aumentar.
- **Medicamentos com potencial irritante gastrointestinal (AINEs):** Embora não haja interações diretas bem estabelecidas, pacientes com histórico de problemas gastrointestinais devem usar o ambroxol com cautela, pois alguns relatos isolados sugerem potencialização de irritação gástrica.

É importante informar o médico sobre todos os medicamentos que o paciente está utilizando antes de iniciar o tratamento com ambroxol.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia do cloridrato

de ambroxol. Sua administração é geralmente baseada na necessidade de aliviar os sintomas respiratórios e facilitar a expectoração ao longo do dia, sem uma relação direta estabelecida com os ritmos circadianos. As recomendações de dosagem geralmente envolvem administrações regulares (por exemplo, duas ou três vezes ao dia), independentemente do horário específico.

Mecanismo de Ação:

O cloridrato de ambroxol é um mucolítico com múltiplos mecanismos de ação que contribuem para a fluidificação e remoção do muco das vias aéreas:

- Aumento da secreção de surfactante pulmonar: O ambroxol estimula a síntese e a secreção do surfactante pulmonar, uma substância lipoproteica que reduz a tensão superficial nos alvéolos, facilitando a expectoração e prevenindo o colapso alveolar.
- Estímulo da atividade ciliar: O ambroxol aumenta a frequência e a amplitude dos batimentos ciliares no epitélio respiratório. Os cílios desempenham um papel fundamental no transporte mucociliar, movendo o muco em direção à faringe para ser expelido ou deglutido.
- Quebra das ligações das fibras de mucopolissacarídeos: O ambroxol pode despolimerizar as longas cadeias de mucopolissacarídeos presentes no muco, tornando-o menos viscoso e mais fácil de ser expectorado.
- Aumento da secreção de fluido brônquico: O ambroxol pode aumentar a produção de secreções brônquicas mais fluidas, o que ajuda a diluir o muco espesso.
- Efeito anti-inflamatório e antioxidante: Estudos sugerem que o ambroxol pode ter propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, contribuindo para a melhora da função pulmonar em algumas condições respiratórias.

Esses mecanismos de ação combinados resultam na redução da viscosidade do muco, no aumento do transporte mucociliar e na facilitação da expectoração.

Farmacocinética:

- Absorção: O cloridrato de ambroxol é rapidamente e quase completamente absorvido após administração oral.
- Distribuição: O ambroxol distribui-se rapidamente para os tecidos, com altas concentrações atingidas nos pulmões. Atravessa a barreira placentária e é encontrado no leite materno. Sua ligação a proteínas plasmáticas é de aproximadamente 90%.
- Metabolismo: O ambroxol é extensamente metabolizado no fígado, principalmente por glicuronidação e clivagem para formar vários metabólitos inativos.
- Eliminação: A eliminação ocorre principalmente por excreção renal dos metabólitos (cerca de 90%) e de uma pequena quantidade da substância inalterada (cerca de 10%). A meia-vida de eliminação do ambroxol é de aproximadamente 7 a 12 horas.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica do cloridrato de ambroxol está relacionada aos seus efeitos mucolíticos e expectorantes no trato respiratório:

- Redução da viscosidade do muco: O ambroxol torna o muco brônquico mais fluido e menos aderente, facilitando sua eliminação.
- Melhora da expectoração: A fluidificação do muco e o aumento da atividade ciliar facilitam a remoção das secreções das vias aéreas através da tosse.
- Alívio dos sintomas respiratórios: Ao facilitar a expectoração, o ambroxol pode ajudar a aliviar a tosse produtiva e a sensação de congestão torácica associadas a condições respiratórias com excesso de muco.

O ambroxol é geralmente bem tolerado, com efeitos colaterais leves e pouco frequentes, principalmente gastrointestinais. Sua eficácia como mucolítico tem sido demonstrada em diversas condições respiratórias, auxiliando na melhora da função pulmonar e no alívio dos sintomas.

46.2 Broncodilatador

✿ Acebrofilina 50mg/mL

Interações:

A acebrofilina, por ser um derivado da xantina (assim como a teofilina), pode apresentar interações semelhantes, embora algumas possam ser menos pronunciadas devido à sua estrutura molecular específica. As principais interações incluem:

- Outras metilxantinas (teofilina, aminofilina): A administração concomitante pode levar a efeitos aditivos, aumentando o risco de eventos adversos como taquicardia, tremores, náuseas e convulsões. A monitorização dos níveis séricos de teofilina (se utilizada concomitantemente) e ajuste de dose podem ser necessários.
 - Simpatomiméticos (epinefrina, salbutamol): Pode haver potencialização dos efeitos cardiovasculares, como taquicardia e arritmias. Usar com cautela.
 - Bloqueadores beta-adrenérgicos: Podem antagonizar os efeitos broncodilatadores da acebrofilina.
 - Antibióticos macrolídeos (eritromicina, claritromicina): Podem inibir o metabolismo hepático da acebrofilina, elevando seus níveis séricos e aumentando o risco de toxicidade.
 - Quinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino): Podem inibir o metabolismo hepático da acebrofilina, elevando seus níveis séricos e aumentando o risco de toxicidade.
 - Cimetidina: Pode inibir o metabolismo hepático da acebrofilina, elevando seus níveis séricos.
 - Alopurinol: Pode aumentar os níveis séricos de teofilina (metabólito da acebrofilina).
 - Dissulfiram: Pode aumentar os níveis séricos de teofilina.
 - Fenitoína, carbamazepina, rifampicina, barbitúricos: Podem aumentar o metabolismo hepático da acebrofilina, reduzindo seus níveis séricos e sua eficácia.
 - Lítio: A acebrofilina pode aumentar a excreção renal do lítio, diminuindo seus níveis séricos.
 - Varfarina: As metilxantinas podem alterar o efeito anticoagulante da varfarina. Monitorar o INR pode ser necessário.
 - Diuréticos: Pode haver aumento do risco de hipocalemia.
- É fundamental informar o médico sobre todos os medicamentos que o paciente está utilizando antes de iniciar o tratamento com acebrofilina.

Cronofarmacologia:

Não há informações clinicamente relevantes sobre a cronofarmacologia específica da acebrofilina. As recomendações de dosagem geralmente envolvem administrações regulares ao longo do dia para manter o efeito terapêutico, sem uma relação direta estabelecida com os ritmos circadianos. A frequência da administração pode ser influenciada pela gravidade dos sintomas e pela resposta individual do paciente.

Mecanismo de Ação:

A acebrofilina é um sal duplo de teofilina e acetilcisteína. Seu mecanismo de ação combina os efeitos de seus componentes:

- Teofilina: Atua como broncodilatador, principalmente por inibir a fosfodiesterase (PDE), uma enzima que degrada o AMP cíclico (cAMP). O aumento do cAMP leva ao relaxamento da musculatura lisa brônquica, promovendo a broncodilatação e aliviando o broncoespasmo. A teofilina também pode ter outros efeitos, como modulação da inflamação e melhora da contratilidade diafragmática.
- Acetilcisteína: É um mucolítico que age rompendo as ligações dissulfeto das glicoproteínas presentes no muco, reduzindo sua viscosidade e facilitando a expectoração.

Portanto, a acebrofilina visa tanto dilatar as vias aéreas quanto fluidificar o muco, proporcionando alívio dos sintomas respiratórios associados a doenças como bronquite e asma.

Farmacocinética:

A farmacocinética da acebrofilina envolve a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de seus componentes (teofilina e acetilcisteína) após a dissociação do sal duplo no organismo:

- **Absorção:** A acebrofilina é rapidamente absorvida após administração oral. A teofilina é bem absorvida, com biodisponibilidade geralmente alta. A acetilcisteína também é rapidamente absorvida, mas sofre significativo metabolismo de primeira passagem no fígado, resultando em menor biodisponibilidade sistêmica.
 - **Distribuição:** A teofilina distribui-se amplamente pelos fluidos corporais. Sua ligação a proteínas plasmáticas é de aproximadamente 60%. Atravessa a barreira placentária e é encontrada no leite materno. A acetilcisteína também se distribui rapidamente e se liga a proteínas plasmáticas em cerca de 50%.
 - **Metabolismo:** A teofilina é metabolizada principalmente no fígado pelas enzimas do citocromo P450 (CYP1A2 e CYP3A4) para vários metabólitos. A taxa de metabolismo pode variar significativamente entre os indivíduos devido a fatores genéticos e ambientais (por exemplo, tabagismo, interações medicamentosas). A acetilcisteína é metabolizada no fígado e em outros tecidos.
 - **Eliminação:** Os metabólitos da teofilina são excretados principalmente pela urina. A meia-vida de eliminação da teofilina varia amplamente (de 3 a 15 horas em adultos não fumantes), sendo geralmente mais curta em crianças e fumantes e mais longa em pacientes com insuficiência cardíaca, doença hepática ou em recém-nascidos. A acetilcisteína e seus metabólitos também são eliminados principalmente pela urina. A meia-vida da acetilcisteína é relativamente curta (cerca de 1 a 2 horas).
- Como a acebrofilina é um sal duplo, a liberação e a farmacocinética dos seus componentes podem ser influenciadas pela formulação específica do medicamento.

Farmacodinâmica:

A farmacodinâmica da acebrofilina resulta da ação combinada da teofilina (broncodilatação) e da acetilcisteína (mucólise):

- **Broncodilatação:** A teofilina relaxa a musculatura lisa das vias aéreas, reduzindo o broncoespasmo e facilitando o fluxo de ar.
- **Mucólise:** A acetilcisteína quebra as ligações dissulfeto no muco, diminuindo sua viscosidade e facilitando a expectoração.
- **Alívio dos sintomas respiratórios:** A combinação desses efeitos pode levar à melhora da respiração, redução da tosse e da produção de muco em pacientes com doenças respiratórias obstrutivas.

A acebrofilina busca oferecer os benefícios da broncodilatação da teofilina com a ação mucolítica da acetilcisteína em um único medicamento, visando uma abordagem mais abrangente no tratamento de certas condições respiratórias. A eficácia e o perfil de segurança podem variar entre os pacientes, e a monitorização clínica é importante.