



GUIA MAGISTRAL HOSPITALAR

1ª EDIÇÃO – ANO 2021

GUIA MAGISTRAL HOSPITALAR

1ª EDIÇÃO – ANO 2021



O Guia Magistral Hospitalar objetiva contribuir com conhecimentos aprofundados sobre ativos farmacêuticos que podem ser utilizados nas instituições hospitalares e congêneres, públicas e privadas, para os mais diversos tipos de pacientes – pediátricos, geriátricos, em uso de sonda enteral e outros –, auxiliando médicos, farmacêuticos e demais profissionais das equipes multidisciplinares dessas instituições na tomada de decisão para a personalização de medicamentos em concentrações, posologias e esquemas terapêuticos não disponíveis comercialmente.

Esse guia também é uma referência para farmacêuticos magistrais e seus colaboradores na farmacotécnica das formulações indicadas, bem como é uma ferramenta de apoio à farmácia magistral na ampliação de seu market share de forma efetiva e segura oferecendo serviços personalizados.

1ª Edição, ano 2021

CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO

Adolfo M. Cabral Filho – Presidente
Ademir Valério da Silva
Ana Lúcia Mendes do Santos Povreslo
Andrea Kamizaki Lima
Augusto César Queiroz de Carvalho
Cybele Moniz Figueira Faria Santos
Daniele Bordin
Dimas Henrique de Souza Júnior
Evandro Tokarski
Graciete Feijó Endringer
Helbert Santos Bontempo
Ivan da Gama Teixeira
José Elizaine Borges
Marco Antônio Perino
Mirela Ustulin e Santos
Thiago Jost
Paulo Roberto Jost
Patrícia Chagas Duarte de Meneses
Rejane Alves Gué Hoffmann
Renata Krohling
Rogério Tokarski

Diretor Executivo:

Marco Fiaschetti

Grupo colaborativo de trabalho:

Ana Lúcia M. S. Povreslo - Anfarmag
Gelza Rúbia Rigue de Araujo - Anfarmag
Laryssa K. Rauh Zawadzki - Anfarmag
Leonardo Kister - Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar
Livia Maria Gonçalves Barbosa - Comissão de Farmácia Clínica do Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo
Vanessa de Andrade Conceição - Comissão de Farmácia Clínica do Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo

Pesquisa e elaboração:

Laryssa K. Rauh Zawadzki

Revisão:

Vagner Miguel – Secretaria de Projetos e Estudos

FICHA CATALOGRÁFICA

ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE FARMACÊUTICOS MAGISTRAIS

Guia Magistral Hospitalar – 1ª edição (2021) - Brasil, São Paulo. 88 págs.

1. Farmácia magistral 2. Hospital 3. Formulação

A Anfarmag possui direitos reservados de acordo com a Lei nº 9.610, de 19/02/1998. Nenhuma parte pode ser reproduzida ou copiada por qualquer meio (eletrônico ou outro), sem expressa autorização por escrito da entidade.

PREFÁCIO

O Guia Magistral Hospitalar, compêndio de referência elaborado pela Anfarmag, é uma ferramenta de apoio importante para aumentar o relacionamento das farmácias magistrais com instituições hospitalares e congêneres, haja vista a crescente necessidade de preparação de medicamentos personalizados preparados a partir de solicitações de equipes médicas hospitalares, embasados em literaturas do mais alto nível.

É resultado de um estudo colaborativo entre Anfarmag e representantes da Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar – SBRAFH e Comissão de Farmácia Clínica do Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo – CRF-SP, bem como diretores integrantes do Conselho de Administração da Anfarmag para estabelecer as diretrizes que nortearam a elaboração desse compêndio.

A partir da seleção de ativos e sugestões de formulações elencadas por esse grupo, foram desenvolvidas Fichas Técnicas de Produtos contemplando rica informação para orientar os profissionais magistrais e hospitalares quanto às melhores formulações, farmacotécnica e farmacoterapia aplicada.

Cada insumo farmacêutico ativo destacado nesse guia está acompanhado de uma série de informações técnicas e científicas que dão suporte ao farmacêutico magistral, ao prescritor e demais membros da equipe hospitalar.

Desejamos a todos uma boa leitura!

SUMÁRIO

Introdução	05
A legislação aplicada ao relacionamento farmácia – instituições hospitalares e congêneres	06
Informações técnicas para preparações orais líquidas destinadas a populações específicas.	08
Fichas Técnicas de Produtos	11
• Bacofleno	11
• Cafeína citrato	17
• Captopril	22
• Cetoconazol	29
• Cloreto de potássio	37
• Dapsona	45
• Enalapril	51
• Espironolactona	59
• Etambutol	69
• Fluconazol	75
Considerações finais	85
Anexo I	86
• Veículos para preparações líquidas de uso oral	86

INTRODUÇÃO

A personalização de produtos que atendam às necessidades individuais tem sido cada vez mais exigida. Na área da saúde, preparações medicamentosas personalizadas são cada vez mais necessárias para aplicação tanto em ambientes hospitalares quanto privados para garantir o sucesso terapêutico do paciente. Para além disso, a terapia medicamentosa personalizada se configura como uma boa oportunidade para a farmácia magistral aumentar sua relação com instituições hospitalares e congêneres e interagir com o médico e/ou equipe hospitalar no sentido de promover o fornecimento de todas as preparações que a instituição precisa no tempo e na quantidade certos

Para atender o desafio de desenvolver preparações que atendam diferentes casos clínicos, esse guia apresenta formulações nas mais diversas especialidades e para aplicação em diversas condições clínicas do paciente hospitalizado: fórmulas adaptadas a pacientes pediátricos, geriátricos, para administração por sonda enteral (nasoenteral ou gastrostomia) cuja situação clínica impede a utilização da via oral ou pacientes que necessitam de doses e formas farmacêuticas diversificadas e apropriadas às suas condições, entre outras.

Todos os ativos descritos possuem especificações descritas na área do associado no site da Anfarmag – são as Fichas de Referência acompanhadas das respectivas Fichas de Especificação de Compra – baseadas nas últimas edições das farmacopeias brasileira, americana, internacional e britânica facilitando a aquisição e uso com a mais alta qualidade técnica.

Para a elaboração desse guia, foram criados critérios que nortearam seu desenvolvimento:

- Definição dos públicos a serem atendidos prioritariamente (crianças, idosos, administração de medicamentos por sonda enteral em pacientes cuja situação clínica impede a utilização da via oral etc.)
- Definição dos ativos mais importantes nessa primeira fase para apresentar aos profissionais de saúde hospitalares
- Definição das melhores formas farmacêuticas e apresentações
- Definição da melhor farmacotécnica a para cada formulação sugerida
- Definição de referências especializadas como suporte uma vez que são poucas dirigidas a essa área
- Definição das informações que compõem do guia para orientação ao farmacêutico magistral e a equipe multidisciplinar hospitalar

Baseado nessas premissas, o guia foi descrito e organizado com a seguinte padronização:

- Apresentações farmacêuticas diversificadas
- Farmacotécnica
- Aspectos de estabilidade, conservação e armazenamento que devem ser seguidas pela instituição hospitalar ou congêneres constantes nesse material

- Informações farmacoterapêuticas completas incluindo indicações, mecanismo de ação, posologia, formas de administração, efeitos adversos, contraindicações, precauções, interações medicamentosas potenciais, alterações de exames laboratoriais e riscos na gravidez e lactação
- Orientações farmacêuticas ao paciente ou cuidador e
- Referências bibliográficas que dão base a essa ampla gama de formulações sugeridas.

A LEGISLAÇÃO APLICADA AO RELACIONAMENTO FARMÁCIA – INSTITUIÇÕES HOSPITALARES E CONGÊNERES

A farmácia magistral pode e deve oferecer os serviços de preparações de formulações manipuladas para essas instituições uma vez que é permitido pela [Resolução de Diretoria Colegiada – RDC 67, de 8 de outubro de 2007](#):

ANEXO

REGULAMENTO TÉCNICO QUE INSTITUI AS BOAS PRÁTICAS DE MANIPULAÇÃO EM FARMÁCIAS (BPMF).

5. CONDIÇÕES GERAIS

(...)

5.10. Em caráter excepcional, considerado o interesse público, desde que comprovada a inexistência do produto no mercado e justificada tecnicamente a necessidade da manipulação, poderá a farmácia:

5.10.1. Ser contratada, conforme legislação em vigor, para o atendimento de preparações magistrais e oficinais, requeridas por estabelecimentos hospitalares e congêneres.

5.10.2. Atender requisições escritas de profissionais habilitados, de preparações utilizadas na atividade clínica ou auxiliar de diagnóstico para uso exclusivamente no estabelecimento do requerente.

5.10.3. As preparações de que tratam os itens 5.10.1 e 5.10.2 deverão ser rotulados conforme descrito nos itens 12.1 e 12.2 do Anexo I deste Regulamento.

5.10.3.1. Quando se tratar de atendimento não individualizado no lugar do nome do paciente deverá constar do rótulo o nome e endereço da instituição requerente.

5.10.4. As justificativas técnicas, os contratos e as requisições devem permanecer arquivadas na farmácia pelo prazo de um ano, à disposição das autoridades sanitárias.

Assim, é necessário que a farmácia se prepare adequadamente norteando-se pelas seguintes diretrizes:

1. Caso já tenha contrato de prestação de serviços com a instituição hospitalar, poderá receber e dispensar formulações normalmente. Não se esqueça de atualizar a diretoria médica sobre

as novas possibilidades relacionadas às substâncias recém autorizadas para tratamento de Covid-19.

2. Caso não tenha contrato firmado, procure fazê-lo, pois isso trará garantias na prestação dos serviços. Porém, caso receba prescrições de instituições hospitalares ou congêneres – mesmo sem contrato firmado – isso não impedirá de dispensá-las, uma vez que o documento essencial de partida para atendimento é a prescrição. No caso de firmar um contrato (conforme autorizado pelo ANEXO da RDC nº 67/2007, capítulo 5, itens 5.10 e seus subitens e item 5.11), o documento poderá conter os mesmos elementos que qualquer outro contrato de prestação de serviços

Veja modelo simplificado de Contrato de Prestação de Serviços com Instituições Hospitalares e Congêneres.

É importante frisar pontos importantes que devem constar no contrato:

- a. Nome completo da instituição, endereço completo e médico responsável e assinante do acordo, com o devido CRM;
 - b. Nome completo da farmácia, endereço completo e farmacêutico responsável assinante do acordo com o devido CRF;
 - c. Compromisso no atendimento das prescrições em função da capacidade operacional da farmácia.
 - d. Responsabilidade da instituição hospitalar ou congênera em não comercializar as preparações entregues, mas somente utilizá-las dentro da própria instituição;
 - e. Responsabilidade da instituição hospitalar ou congênera quanto ao correto armazenamento e emprego conforme protocolos internos do hospital.
3. A instituição hospitalar ou congênera normalmente solicita à farmácia preparações por meio de requisições indicando insumos e quantidades necessárias para atender os pacientes internados.

Confira um exemplo de requisição hospitalar.

Nota: A farmácia poderá receber também prescrições individualizadas para pacientes internados. Nesses casos, poderá dispensar normalmente sem requisição, porém as prescrições virão com dados do paciente.

4. Incluir nos rótulos das preparações solicitadas dizeres conforme o Capítulo 12 do ANEXO da RDC nº 67/2007, atentando para:
 - a. No lugar do nome do paciente colocar o nome da instituição hospitalar ou congênera;
 - b. O nome do médico no rótulo deve ser o mesmo que assinou o contrato (diretor clínico responsável) ou o médico responsável pelo protocolo.

5. Se possível, elaborar Procedimento Operacional Padrão (POP) específico para atendimento às instituições hospitalares ou congêneres
6. Capacitar colaboradores por meio de treinamento e registros.
7. SNGPC: Fazer controles de escrituração e envio de movimentação via SNGPC quando se tratar de insumos sujeitos a controle especial, incluindo cloroquina e hidroxicloroquina (e seus sais, éteres, ésteres e isômeros, se houver) que estão agora enquadradas como substâncias sujeitas a controle especial (Lista C1) de acordo com as RDC's nº 351/2020 e nº 354/2020, incluindo outras substâncias que vierem a ser classificadas como tal.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA PREPARAÇÕES ORAIS LÍQUIDAS DESTINADAS A POPULAÇÕES ESPECÍFICAS

Grande parte do arsenal terapêutico consiste em formas farmacêuticas orais sólidas, como comprimidos e cápsulas, disponíveis para a maioria dos pacientes, incluindo pacientes hospitalizados. No entanto, pacientes pediátricos, geriátricos ou em uso de sonda nasogástrica ou gastrostomia tem limitação em relação ao uso das formas farmacêuticas orais sólidas. Assim, as preparações orais líquidas magistrais tem um importante papel na individualização farmacoterapêutica nessas populações específicas, principalmente no âmbito hospitalar.

Porém, a obtenção de uma preparação oral líquida pode ser um desafio no que diz respeito a estabilidade, palatabilidade e uniformidade/homogeneidade da formulação, de forma a garantir a dose correta do ativo e adesão. Considerando a particularidade dos pacientes hospitalizados, como neonatos e pacientes que devem receber medicamentos por meio de sondas enterais, a composição de uma formulação e sua farmacotécnica deve ponderar o uso de adjuvantes que garantam a estabilidade, palatabilidade e uniformidade de cada dose administrada com a segurança/risco da exposição a estes agentes.

Veículo e Osmolaridade

As formulações líquidas de alta osmolaridade, particularmente aquelas contendo sorbitol e xarope simples, relacionam-se com eventos adversos como diarreia osmótica, distensão, cólicas abdominais e retardo no esvaziamento gástrico, bem como enterocolite necrosante em prematuros e neonatos. Alguns veículos apresentam uma osmolaridade próxima 1000 mOsm/kg em comparação com a osmolaridade normal das secreções gastrointestinais, que é 100-400 mOsm/kg.

Estima-se que mais de 80% das formulações líquidas orais apresentam osmolaridade entre 500-1000 mOsm/kg. A American Academy of Pediatrics, por sua vez, recomenda que a osmolaridade das fórmulas para bebês não deve exceder 450 mOsm / kg. Assim, preparações orais a base de sorbitol e xarope simples devem ser evitadas na pediatria e em pacientes suscetíveis aos efeitos gastrointestinais, sendo contraindicados em neonatos e lactentes (<24 semanas). Quando na impossibilidade de formulações isentas de sorbitol e xarope simples destinadas a pacientes pediátricos (>24 semanas) ou em pacientes cuja administração de medicamentos ocorre por sonda enteral, a concentração destes na formulação deve ser a menor possível, assim como a relação dose/volume do medicamento a ser administrado.

Em pacientes em uso de sonda enteral, a diluição com água imediatamente antes da

administração é uma estratégia para minimizar os efeitos gastrointestinais relacionados a hiperosmolaridade da formulação.

Edulcorantes e flavorizantes

A sacarose é hidrolisada no intestino nos monossacarídeos glicose e frutose, assim sua utilização deve ser evitada em pacientes pediátricos que sofrem de intolerância a frutose. Veículos que mascaram o sabor desagradável de medicamentos, como sorbitol e xarope simples, tem seu uso limitado devido aos efeitos gastrointestinais relacionados a hiperosmolaridade.

Assim, o uso da sacarina, ciclamato ou aspartame, associados ou não a um flavorizante, podem ser considerados como alternativas para melhorar a palatabilidade da formulação quando sacarose, sorbitol ou xarope não representam adjuvantes seguros para um indivíduo em específico.

No entanto, convém ressaltar que sacarina e ciclamato estão na forma sódica e concentrações seguras devem ser selecionadas em pacientes hipertensos e nefropatas, quando consideramos o uso de doses repetidas. Nas formulações cuja administração ocorre por sonda enteral não é necessária o uso de edulcorantes e flavorizantes.

Conservantes

Os conservantes mais comumente utilizados em formas farmacêuticas líquidas são benzoato de sódio, ácido sórbico ou sorbato de potássio, metilparabeno e propilparabeno. De uma forma geral, dados clínicos sobre toxicidade destes agentes na pediatria são escassos, porém algumas agências regulatórias estabelecem limites de exposição aos agentes conservantes em formulações pediátricas, considerando o risco de cada agente em particular.

Os conservantes mais comuns, metilparabeno e propilparabeno, podem causar reações alérgicas, elevação da bilirrubina e possuem afinidade por receptores estrogênicos. Na pediatria, o uso dos parabenos deve ser evitado, porém, caso seja necessária a sua utilização em formulações específicas devido a sua faixa de pH (1-8,5), a concentração de metilparabeno e propilparabeno não deve ultrapassar 0,1% da formulação. Em adultos a concentração máxima é de 0,2%.

O benzoato de sódio e ácido benzoico podem deslocar a bilirrubina a partir da albumina e, especialmente em neonatos, promover o acúmulo de bilirrubina, predispondo a um quadro de icterícia. Crianças abaixo de 3 anos podem desenvolver rash cutâneo, dermatite de contato e síndrome respiratória. A concentração usual é de 0,01 a 0,2% e a ingestão diária máxima permitida para o ácido benzoico e seus sais na pediatria é de 5 mg/kg/dia, segundo o European medicines agency committee for human medicinal products.

O propilenoglicol, pode ser utilizado como conservante ou pré-solubilizante em formulações orais. Nos neonatos, a farmacocinética difere significativamente dos adultos, o que predispõe ao acúmulo do propilenoglicol quando em administrações repetidas e conseqüentemente ao risco de sintomas semelhantes aos promovidos pelo álcool. Em crianças < 5 anos, a ingestão diária máxima deve ser inferior a 50 mg/kg /dia e 1 mg / kg /dia em recém-nascidos devido à imaturidade nas depurações metabólicas e renais de propilenoglicol nessas populações.

O propilenoglicol, como pré-solubilizante, pode ser substituído pela glicerina, no entanto, apesar

da glicerina constar no guia de excipientes inócuos da FDA, vale ressaltar que a mesma possui propriedade osmótica e sua concentração deve ser considerada em pacientes pediátricos.

Comparando os riscos e a adequação desses conservantes, o sorbato de potássio mostra a melhor relação risco-benefício em pacientes pediátricos, mas a eficácia é limitada a uma faixa de pH de 3,5 a 5,5. Na pediatria, a concentração usual é de 0,1% para ácido sórbico ou 0,14% para sorbato de potássio e a ingestão diária aceitável é de 3mg/ kg /dia.

FICHAS TÉCNICAS DE PRODUTOS

1. BACLOFENO

Classe Terapêutica

Relaxante muscular de ação central

Código ATC

M03BX01

1.1. APRESENTAÇÕES FARMACÊUTICAS MAGISTRAIS

1.1.1. BACLOFENO 5 mg/mL – Xarope simples

Formulação

Baclofeno#	0,1 g
Glicerina.....	qs
Flavorizante de cereja ou laranja.....	qs
Xarope simples* qsp.....	100 mL

Nota:

Considerar fator de correção de teor e umidade no cálculo do insumo ativo.

* Concentração máxima diária de benzoato de sódio na pediatria 0,01 – 0,2%. Em Neonatos, o benzoato de sódio pode provocar icterícia, assim a dose diária máxima de exposição nessa população é de 5 mg/kg/dia. Na pediatria, a concentração de metilparabeno não deve ultrapassar 0,1% da formulação.

Farmacotécnica

1. Dispersar o baclofeno em qs de glicerina (< 3 %) e adicionar o xarope simples até completar a sua dissolução.
2. Adicionar o flavorizante.
3. Ajustar o volume final com o xarope simples.
4. Envasar e Rotular.

Aspectos farmacêuticos de estabilidade, conservação e armazenamento

pH de estabilidade: próximo a 5.

Condições de armazenamento recomendadas: Sob refrigeração e ao abrigo da luz.

Embalagem recomendada: Frasco de vidro ou PET âmbar.

Estabilidade: Aproximadamente 35 dias.

1.1.2. BACLOFENO 5 mg/mL – Solução Oral “Sugar free”

Formulação

Baclofeno.....	0,1 g
Glicerina.....	qs (<3 mL)
Flavorizante de cereja ou laranja **.....	qs
Veículo para solução oral sugar free* qsp.....	100 mL

Nota:

* Adaptação ao Ora-Sweet-Et® (EUA), veículo utilizado no estudo de estabilidade do Baclofeno em solução oral líquida extemporânea (Ver anexo I).

* Não representa primeira escolha para administração por sonda enteral devido a osmolaridade do sorbitol e efeitos gastrointestinais relacionados, principalmente em pacientes com jejunostomia. Para administração por sonda enteral, retirar o sorbitol da solução oral “sugar free”. Por essa via não é necessário utilizar flavorizante.

Farmacotécnica

1. Dispersar o baclofeno em qs de glicerina e adicionar aos poucos a solução sugar free até completar a sua dissolução.
2. Adicionar o flavorizante.
3. Ajustar o volume final com a solução sugar free.
4. Envasar e rotular.

Aspectos farmacêuticos de estabilidade, conservação e armazenamento

pH de estabilidade: próximo a 5.

Condições de armazenamento recomendadas: Sob refrigeração e ao abrigo da luz.

Embalagem recomendada: Frasco de vidro âmbar.

Estabilidade: Apesar de o estudo demonstrar estabilidade química de 60 dias, recomendamos o período de validade de 35 dias para qualidade microbiológica aceitável.

1.2. INFORMAÇÕES FARMACOTERAPÊUTICAS

1.2.1. Indicações terapêuticas

Espasticidade dos músculos esqueléticos na esclerose múltipla. Estados espásticos nas mielopatias de origem infecciosa, degenerativa, traumática, neoplásica ou desconhecida. Espasmo muscular de origem cerebral, especialmente decorrente de paralisia cerebral infantil, assim como decorrentes de acidentes cerebrovasculares ou na presença de doença cerebral degenerativa ou neoplásica

1.2.2. Mecanismo de ação

O baclofeno deprime a transmissão do reflexo monossináptico e polissináptico através da estimulação dos receptores GABA-B pré-sinápticos, inibindo a liberação de aminoácidos excitatórios como glutamato e aspartato. A inibição da transmissão em nível medular promove o alívio da espasticidade e contraturas musculares.

1.2.3. Posologia

População	Indicação	Dose Usual diária (VO)	Posologia	Observações
Adultos	Item 1.2.1	30 – 80 mg	30 – 80 mg	Iniciar com dose diária de 15 mg, fracionadas preferencialmente em 03 administrações de 5 mg. Titular a dose a cada 03 dias, conforme resposta, até dose máxima de 80 mg/dia. *Evitar retirada abrupta do medicamento.
Pediatria	Item 1.2.1	- Dose diária usual (> 2 anos): 40 mg/dia (< 8 anos), dividida 2 a 3 vezes ao dia. 60 mg/dia (> 8 anos), dividida 2 a 3 vezes ao dia - Iniciar com 5 mg ao dia e titular a dose gradualmente até 10 – 15mg/dia fracionadas em 03 administrações. Caso necessário, aumentar a dose de acordo com a resposta desejada. *Evitar retirada abrupta do medicamento.		
Idosos	Ocorrência de reações adversas é mais provável em pacientes idosos. Assim, um planejamento cuidadoso das doses e manutenção de vigilância apropriada devem ser considerados.			
Nefropatas	O baclofeno é primariamente eliminado por via renal, assim o ajuste de dose deve ser realizado, bem como o monitoramento para diagnóstico imediato dos sinais de sintomas precoces de toxicidade.			
Insuficiência hepática	Não foram encontradas informações sobre ajuste de dose em pacientes hepatopatas nas literaturas técnicas consultadas.			

1.2.4. Administração

1.2.4.1. Administração por via oral.

- Pode ser administrado por via oral com leite ou alimentos em caso de pacientes que refiram náusea constante.

1.2.4.2. Administração por sonda enteral

- O Baclofeno pode ser administrado por sonda enteral em pacientes impossibilitados de receber o medicamento por via oral, ou quando outras vias não são uma alternativa. Além disso, devido ao pH da formulação (pH 4-4.5), pode ocorrer precipitação

das proteínas da fórmula enteral com conseqüente obstrução da sonda. Antes da administração, lavar a sonda com água estéril para evitar o contato do medicamento com resíduos dos componentes da nutrição enteral.

- Para reduzir a viscosidade das formulações, agressões na mucosa gástrica ou entérica ou efeitos gastrointestinais decorrentes da osmolaridade (ver nota item 1.1.2.), recomenda-se a diluição do volume a ser administrado em 10-30 mL de água estéril.
- Não se recomenda a diluição de outros medicamentos na mesma solução devido à falta de informações na literatura sobre compatibilidade físico-química (interação farmacêutica). Em caso de administração de medicamentos no mesmo horário, recomenda-se que cada medicamento seja administrado separadamente e que seja realizada lavagem da sonda com água estéril (10-30 mL) entre as administrações, bem como no final do procedimento para evitar a permanência de resíduo de medicamentos na sonda.

1.2.5. Efeitos adversos

- Sistema nervoso central: Sedação, sonolência, tontura, ataxia, tremor, dor de cabeça, nistagmo, delírio e confusão mental.
- Sistema gastrointestinal: Náusea, constipação, diarreia, vômito, boca seca, dor abdominal.
- Sistema cardiovascular: Bradicardia e hipotensão.
- Sistema respiratório: Depressão respiratória.
- Sistema renal e genitourinário: Polaciúria, enurese, disúria.
- Sistema musculoesquelético: Fraqueza muscular, mialgia.
- Sistema cutâneo: Erupção cutânea, hiperidrose.
- Sistema ocular: Distúrbios visuais, distúrbios de acomodação.

1.2.6. Contraindicações e Precauções

- Hipersensibilidade conhecida ao baclofeno ou aos demais componentes da formulação.
- Pacientes em uso do baclofeno, principalmente os que apresentam efeitos adversos como tontura, sedação, sonolência e distúrbios visuais, devem evitar dirigir ou operar máquinas.
- A descontinuação abrupta do tratamento com baclofeno, principalmente após emprego a longo prazo, está relacionado com reações adversas de descontinuação, nomeadamente, no sistema nervoso central, tais como ansiedade, estados confusionais, delirium, alucinações, distúrbios psicóticos, convulsões, discinesia), e com o fenômeno rebote de agravamento temporário de espasticidade.
- Baclofeno pode precipitar ou exacerbar sintomas psicóticos em pacientes psiquiátricos durante o tratamento ou na sua retirada abrupta, bem como promover a redução do limiar

de convulsão com doses mais altas ou na retirada do medicamento em pacientes portadores de epilepsia.

1.2.7. Interações medicamentosas potenciais

Medicamentos, Fitoterápicos ou Nutrientes	Consequência Clínica
<p>Álcool, anti-histamínicos de 1º geração, agentes depressores do sistema nervoso central, inibidores da MAO, erva de São João, valeriana e Kawa-kawa</p>	<p>A associação destes agentes com baclofeno está associada ao aumento do risco de sedação devido ao efeito aditivo no sistema nervoso central. Os opioides e relaxantes musculares também aumentam o risco de depressão respiratória.</p>
<p>Levodopa</p>	<p>Em pacientes com Parkinson, a coadministração levodopa com baclofeno, associada ou não aos inibidores da Dopa descarboxilase, pode precipitar confusão mental, alucinações, dores de cabeça, náusea, agitação e possível agravamento dos sintomas do parkinsonismo.</p>
<p>Lítio</p>	<p>O uso concomitante de lítio e baclofeno pode resultar em agravamento de sintomas hipercinéticos.</p>
<p>Agentes anti-hipertensivos e vasodilatadores.</p>	<p>A coadministração agentes hipotensores com baclofeno predispõe a quadro de hipotensão por efeito aditivo.</p>
<p>Agentes nefrotóxicos ou que promovem redução da função renal.</p>	<p>Fármacos que afetam a função renal podem reduzir a excreção de baclofeno e aumentarsignificativamente o risco de efeitos tóxicos deste.</p>

1.2.8. Alterações de exames laboratoriais

Foram relatados casos raros de elevação dos níveis da aminotransferase aspartato, fosfatase alcalina e glicose, por este motivo recomenda-se a avaliação laboratorial periódica de pacientes portadores de disfunção hepática ou diabetes melitus, de modo a assegurar que não tenham ocorrido alterações induzidas pela medicação nestas patologias subjacentes.

1.2.9. Risco na gestação e lactação

Gestação: categoria de risco C.

Lactação: A concentração de baclofeno alcançada no leite materno parece não ser suficiente para efeitos adversos significativos ao lactente, especialmente com idade acima de 2 meses.

1.3. ORIENTAÇÕES FARMACÊUTICAS AO PACIENTE OU CUIDADOR

- Orientar para utilizar o medicamento longe das refeições, pois os alimentos reduzem a absorção do mesmo.

- Orientar para evitar o uso de álcool e de medicamentos antialérgicos e antigripais de venda livre que contenham em sua composição anti-histamínicos de primeira geração, devido ao risco de depressão do sistema nervoso central. Fitoterápicos tais como Erva de São João, valeriana e Kawa-kawa também devem ser evitados caso não haja recomendação médica.
- Alertar que o medicamento pode causar efeitos adversos como tontura, sedação, sonolência e distúrbios visuais, devendo evitar dirigir ou operar máquinas na presença desses sintomas.
- Alertar para não interromper o medicamento de forma abrupta.
- Orientar para conservar o medicamento sob refrigeração e ao abrigo da luz.

1.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baclofen. In: Drugs and lactation Database (LactMed) [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/> (Acesso em 10/03/2021).
2. Baclofen. In: Drugs.com [Internet]. <https://www.drugs.com/drug-interactions/baclofen-index.html> (Acesso em 10/03/2021).
3. Beckwith, M. C. et al. A Guide to Drug Therapy in Patients with Enteral Feeding Tubes: Dosage Form Selection and Administration Methods. Hospital Pharmacy Volume 39, Number 3, 2004.
4. Bruns, C. & Ober, M. Development and Preparation of Oral Suspensions for Paediatric Patients – a Challenge for Pharmacists. Pharm Technol Hosp Pharm. N 3(2): 113–119, 2018.
5. Chaves, R. G; Lamounier, J. A.; César, C. C. Medicamentos e amamentação: atualização e revisão aplicadas à clínica materno-infantil. Ver Paul Pediatr 2007; 25(3):276-88
6. Ferreira, A. O. e Souza, G. F. Preparações orais líquidas, 3 ed., Ed. Pharmabooks, 2011.
7. Fuchs F. D. e Wannmacher L. Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapia Racional, 4 ed., Ed. Guanabara-Koogan, 2010.
8. Gutierrez, K. Pharmacotherapeutics: Clinical Reasoning in Primary care, 2 ed., Ed Elsevier, 2008.
9. Hospital Sírio Libanes. Comissão de farmácia e terapêutica. Guia Farmacêutico 2014/2015, 8ª edição, 2014.
10. Lima, G. e Negrini, N. M. M. Assistência farmacêutica na administração de medicamentos via sonda: escolha da forma farmacêutica adequada. Einstein,7 (1 Pt 1):9-17, 2009.
11. Lioresol® (Baclofeno). Informação técnica Laboratório Novartis [Internet]. <https://portal.novartis.com.br/upload/imgconteudos/2795.pdf>. Acesso em 11/03/2021.
12. Loyd V. e Allen L.V, Jr. Stability of baclofen, captopril, diltiazem hydrochloride, dipyridamole, and flecainide acetate in extemporaneously compounded oral liquids. American Journal of Health-System Pharmacy, v.53, 18: 2179–2184, 1996.
13. Ministry of Health (Malasya) – Pharmaceutical Services Division. Extemporaneous Formulation, 2015.

2. CAFEÍNA CITRATO

Classe Terapêutica

Estimulante do sistema nervoso central não anfetamínico e estimulante respiratório (prematuros)

Código ATC

N06BC01

2.1. APRESENTAÇÕES FARMACÊUTICAS MAGISTRAIS

2.1.1. CITRATO DE CAFEINA 10 mg/mL – Solução oral

Formulação

Citrato de Cafeína*.....	1 g
Sorbato de potássio**.....	0,1 g
Citrato de sódio	1 g
Água destilada qsp.....	100 mL

Nota:

*1 g de cafeína é aproximadamente igual a 2 g de citrato de cafeína (Fator de equivalência = 2). Portanto cada mL da solução contém 10 mg de citrato de cafeína ou 5 mg de cafeína base.

** Na pediatria, a dose diária aceitável de sorbato de potássio é de 3 mg/kg.

Farmacotécnica

1. Solubilizar o citrato de cafeína, sorbato de potássio e citrato de sódio em 90 mL de água destilada.
2. Ajustar o volume.
3. Envasar e rotular.

Aspectos farmacêuticos de estabilidade, conservação e armazenamento

pH de estabilidade: 4,5-5

Condições de armazenamento recomendadas: Temperatura ambiente. O armazenamento sob refrigeração pode promover a cristalização da cafeína.

Embalagem recomendada: Frasco de vidro ou PET âmbar.

Estabilidade: Estabilidade química de 6 meses, segundo literatura consultada, porém recomenda-se validade de 30 dias para qualidade microbiológica aceitável.

2.2. INFORMAÇÕES FARMACOTERAPÊUTICAS

2.2.1. Indicações terapêuticas

Tratamento da apneia primária de recém-nascidos (prematuros).

2.2.2. Mecanismo de ação

A cafeína está estruturalmente relacionada às metilxantinas e tem como principal ação o estímulo do sistema nervoso central. Tal efeito é atribuído ao bloqueio dos receptores de adenosina subtipo A1 e A2A. A ação estimulante da cafeína sobre o SNC é a base do seu efeito na apneia da prematuridade, para a qual vários mecanismos já foram propostos, incluindo: (1) estímulo do centro respiratório, (2) aumento da frequência respiratória, (3) diminuição do limiar para hipercapnia, (4) aumento da resposta à hipercapnia, (5) aumento do tônus musculoesquelético, (6) diminuição da fadiga do diafragma, (7) aumento da taxa metabólica e (8) aumento do consumo de oxigênio.

2.2.3. Posologia

População	Esquema posológico
Pediatria	Geralmente a solução oral é usada como alternativa à administração de doses de manutenção pela via intravenosa. A dose de manutenção recomendada é de 5 mg/kg de peso corporal por via oral, assim como por tubo nasogástrico, a cada 24 horas.
Insuficiência renal	A segurança do citrato de cafeína em pacientes pediátricos com insuficiência renal não foi completamente estabelecida, porém existe maior potencial de acúmulo. Administrar uma dose diária de manutenção reduzida de citrato de cafeína, devendo as doses serem reajustadas em função da avaliação dos níveis plasmáticos de cafeína.
Insuficiência hepática	Em crianças prematuras com hepatite colestática, a meia-vida de eliminação da cafeína está prolongada e dos níveis plasmáticos acima do limite normal de variação. A administração da dose deve ser ajustada através do monitoramento das concentrações plasmáticas da cafeína para evitar toxicidade. Nas semanas posteriores ao nascimento, o metabolismo hepático da cafeína desenvolve-se progressivamente, nessa fase a existência de doença hepática nessa fase pode indicar a necessidade de monitoramento dos níveis plasmáticos de cafeína e requerer ajustes da dose.

Nota: A dose em cafeína base é a metade da dose expressa como citrato de cafeína. A quantidade de 10 mg de citrato de cafeína é equivalente a 5 mg de cafeína, na forma de base.

2.2.4. Administração

2.2.4.1. Administração por via oral.

- A administração da solução de citrato de cafeína deve ser realizada sob supervisão médica.

2.2.4.2. Administração por sonda enteral

- A citrato de cafeína pode ser administrado por sonda enteral. Antes da administração, lavar a sonda com água estéril para evitar o contato do medicamento com resíduos dos componentes da nutrição enteral.

- Para reduzir o risco de agressões na mucosa gástrica recomenda-se a diluição do volume a ser administrado em 10 mL de água estéril.
- Não se recomenda a diluição de outros medicamentos na mesma solução devido à falta de informações na literatura sobre compatibilidade físico-química (interação farmacêutica). Em caso de administração de medicamentos no mesmo horário, recomenda-se que cada medicamento seja administrado separadamente e que seja realizada lavagem da sonda com água estéril entre as administrações, bem como no final do procedimento para evitar a permanência de resíduo de medicamentos na sonda.

2.2.5. Efeitos adversos comuns

Sintomas do sistema nervoso: Irritabilidade, nervosismo, inquietação e convulsões.

Sintomas metabólicos e nutricionais: Alterações na concentração de glicose sanguínea (hipoglicemia e hiperglicemia), atraso no desenvolvimento.

Sintomas gastrointestinais: Regurgitação, aumento da aspiração do conteúdo gástrico, enterocolite necrosante.

Sintomas do ouvido e labirinto: Surdez.

Sintomas cardíacos: Taquicardia, associada ao aumento do débito ventricular esquerdo e ao aumento do volume sistólico.

2.2.6. Contraindicações e Precauções

- Hipersensibilidade a cafeína ou a qualquer um dos componentes da formulação.
- A cafeína deve ser utilizada com cautela em recém-nascidos com doença cardiovascular conhecida.
- Cafeína é um estimulante do sistema nervoso central e convulsões foram relatadas em casos de superdose de cafeína. Avaliação cautelosa na utilização de cafeína em recém-nascidos com distúrbios convulsivos deve ser realizada.
- Citrato de cafeína deve ser usado com precaução em crianças que sofrem de refluxo gastroesofágico, uma vez que o tratamento pode exacerbar essa condição.
- O citrato de cafeína causa um aumento generalizado do metabolismo, o que pode resultar em maiores necessidades energéticas e nutricionais durante a terapia.
- A diurese e perda de eletrólitos induzida pelo citrato de cafeína podem exigir a correção dos desequilíbrios de fluidos e eletrólitos.
- Administração com cautela em recém-nascidos prematuros com comprometimento da função renal.
- Mães que amamentam recém-nascidos tratados com citrato de cafeína não devem ingerir alimentos, bebidas ou medicamentos que contenham cafeína, uma vez que ela é excretada no

leite materno.

- Crianças prematuras metabolizam teofilina em cafeína, assim recém-nascidos previamente tratados com teofilina devem ter as concentrações plasmáticas basais da cafeína avaliadas antes do início do tratamento com citrato de cafeína

2.2.7. Interações medicamentosas potenciais

Medicamentos, Fitoterápicos ou Nutrientes	Consequência Clínica
Teofilina	A interconversão da teofilina em cafeína ocorre em recém-nascidos prematuros. Esses princípios ativos não devem ser utilizados concomitantemente.
Cimetidina Cetoconazol Quinolonas	A cafeína apresenta o potencial de interagir com fármacos que são substratos de CYP1A2. Embora haja poucos dados sobre as interações de cafeína com outros princípios ativos em recém-nascidos prematuros, doses mais baixas de cafeína podem ser necessárias quando coadministradas com fármacos que diminuem a eliminação de cafeína em adultos via inibição hepática microssomal.
Fenobarbital Fenitoína	A cafeína apresenta o potencial de interagir com fármacos que são substratos de CYP1A2. Embora haja poucos dados sobre as interações de cafeína com outros princípios ativos em recém-nascidos prematuros, doses mais altas de cafeína podem ser necessárias quando coadministradas com fármacos que aumentam a eliminação de cafeína em adultos, via indução hepática microssomal.
Bloqueadores anti-histamínicos dos receptores H2 Inibidores de bomba de prótons	Teoricamente, a coadministração de citrato de cafeína com medicamentos que suprimem a secreção de ácido gástrico pode aumentar o risco de enterocolite necrosante.

Nota: Quando houver dúvidas sobre possíveis interações, as concentrações plasmáticas de cafeína devem ser avaliadas.

2.2.8. Alterações de exames laboratoriais

Observaram-se hiperglicemia e hipoglicemia, aumento dos níveis de sódio e cálcio na urina, decréscimos transitórios dos níveis de tiroxina (T4) em lactentes no início da terapêutica e redução da concentração de hemoglobina com tratamento prolongado.

2.2.9. Risco na gestação e lactação

Gestação: Categoria C

Lactação: A cafeína é excretada no leite materno e atravessa rapidamente a placenta para entrar na circulação fetal. Mães que estão amamentando recém-nascidos em tratamento com citrato de cafeína não devem ingerir alimentos, bebidas ou medicamentos que contenham cafeína.

2.3. ORIENTAÇÕES FARMACÊUTICAS AO PACIENTE OU CUIDADOR

Orientar as mães que amamentam recém-nascidos tratados com citrato de cafeína para não ingerir alimentos, bebidas ou medicamentos que contenham cafeína, uma vez que ela é excretada no leite materno, predispondo o risco de efeitos adversos por aumento da concentração plasmática da cafeína no lactente.

2.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barnes, A.R. et al. Stability of caffeine oral formulations for neonatal use. *J Clin Pharm Ther.*, Dec;19(6):391-6, 1994.
2. Beckwith, M. C. et al. A Guide to Drug Therapy in Patients with Enteral Feeding Tubes: Dosage Form Selection and Administration Methods. *Hospital Pharmacy* Volume 39, Number 3, 2004.
3. Bruns, C. & Ober, M. Development and Preparation of Oral Suspensions for Paediatric Patients – a Challenge for Pharmacists. *Pharm Technol Hosp Pharm.* N 3(2): 113–119, 2018.
4. Ferreira, A. O. e Souza, G. F. *Preparações orais líquidas*, 3 ed., Ed. Pharmabooks, 2011.
5. Lima, G. e Negrini, N. M. M. Assistência farmacêutica na administração de medicamentos via sonda: escolha da forma farmacêutica adequada. *Einstein*,7 (1 Pt 1):9-17, 2009.
6. Loyd Jr, A. Caffeine Citrate 10 mg/mL Oral liquid. *US Pharmacist.* 38(4):36-37, 2013.
7. PEYONA® (Citrato de cafeína). Informação técnica Laboratório Chiesi Farmacêutica [Internet]. https://www.chiesi.com.br/img/prodotti/documenti/174_peyona_sol_inj_100580115_vps4.pdf. Acesso em 29/03/2021.
8. Tatro, D. *Drug interaction facts*. Wolters Kluwer:St Louis, 2012.
9. World Health Organization (WHO). ATC/DDD INDEX https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N06BC01. Acesso em 29/03/2021.

3. CAPTOPRIL

Classe Terapêutica

Agente anti-hipertensivo (Inibidor da Enzima conversora de Angiotensina – IECA)

Código ATC

C09AA01

3.1. APRESENTAÇÕES FARMACÊUTICAS MAGISTRAIS

3.1.1. CAPTOPRIL 1mg/mL – Solução oral

Formulação

Captopril#.....	0,1 g
Ascorbato de sódio.....	0,5 g
EDTA – Na ₂	0,1 g
Água destilada.....	qs (prox.. 10 ml)
Flavorizante de framboesa.....	qs
Solução de Vanilina 2%**.....	0,3 mL
Xarope simples* qsp.....	100 mL

Nota:

Considerar fator de correção de teor e umidade no cálculo do ativo.

* Concentração máxima diária de benzoato de sódio na pediatria 0,01 – 0,2%. Em Neonatos, o benzoato de sódio pode provocar icterícia, assim a dose diária máxima de exposição nessa população é de 5 mg/kg/dia. Na pediatria, a concentração de metilparabeno não deve ultrapassar 0,1% da formulação.

**Opcional

Farmacotécnica

1. Triturar os ingredientes sólidos em um gral de vidro e dissolvê-los em cerca de 10 mL de água destilada.
2. Adicionar parte do xarope simples, flavorizante de framboesa e solução de vanilina.
3. Completar para o volume final com xarope simples.
4. Envasar e Rotular.

Aspectos farmacêuticos de estabilidade, conservação e armazenamento

pH de estabilidade: entre 2 a 4 (ATENÇÃO: estabilidade máxima ocorre em pH abaixo de 4).

Condições de armazenamento recomendadas: Sob refrigeração e ao abrigo da luz.

Embalagem recomendada: Frasco de vidro ou PET âmbar.

Estabilidade: Aproximadamente 50 dias sob refrigeração, segundo literatura consultada, porém recomenda-se validade de 30 dias para qualidade microbiológica aceitável.

3.1.2. CAPTOPRIL 1mg/mL – Solução oral

Formulação

Captopril#.....	
Ascorbato de sódio.....	0,1 g
EDTA – Na ₂	0,5 g
Benzoato de sódio.....	0,1 g
Flavorizante de framboesa*.....	0,1 g
Água destilada qsp.....	qs
	100 mL

Atenção:

Considerar fator de correção de teor e umidade no cálculo do ativo.

Fórmula líquida preferencial para uso por sonda enteral devido a osmolaridade inferior ao xarope.

*Fórmulas líquidas para administração por sonda enteral, não é necessário utilizar flavorizante.

Farmacotécnica

1. Dissolver o benzoato de sódio em 30 mL de água recentemente destilada. Agitar até completa solubilização.
2. Triturar os ingredientes sólidos em um gral de vidro e dissolvê-los na solução obtida no passo 1.
3. Adicionar o flavorizante.
4. Completar para o volume final com água destilada.
5. Envasar e Rotular.

Aspectos farmacêuticos de estabilidade, conservação e armazenamento

pH de estabilidade: entre 2 e 4 (ATENÇÃO: estabilidade máxima ocorre em pH abaixo de 4).

Condições de armazenamento recomendadas: Sob refrigeração e ao abrigo da luz.

Embalagem recomendada: Frasco de vidro âmbar.

Estabilidade: 30 dias sob refrigeração.

3.2. INFORMAÇÕES FARMACOTERAPÊUTICAS

3.2.1. Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio e nefropatia diabética.

3.2.2. Mecanismo de ação

O captopril promove seus efeitos através da inibição da enzima conversora da angiotensina (ECA), resultando na inibição da conversão da Angiotensina – I em Angiotensina – II do sistema renina-angiotensina (SRA), um potente peptídeo que aumenta a resistência vascular sistêmica.

3.2.3. Posologia

População	Indicação	Dose Usual diária (VO)	Posologia	Observações
Adultos	Hipertensão	12,5 – 25 mg	2-3 vezes/dia	Dose máxima diária: 150 mg/dia
	Insuficiência cardíaca	6,25 – 12,5 mg	3 vezes/dia	Dose máxima diária: 150 mg/dia
	Infarto do miocárdio	75 mg – 150 mg	2-3 vezes/dia	*Dose inicial: 6,25 mg (3 dias após IM).
	Nefropatia diabética	25 mg	3 vezes/dia	Dose máxima diária: 100 mg/dia.
Pediatría	Hipertensão	<p>Dose inicial Recém-nascidos: 0,01 mg/Kg/dose, a cada 8 horas. < 6 meses): 0,01-0,05 mg/kg/dose, a cada 8 horas. > 6 meses): 0,15-0,5 mg/kg/dose, a cada 6-8 horas.</p> <p>Dose habitual Lactentes: 0,03-2 mg/Kg/dia em doses divididas 2-4 vezes/dia. Crianças: 1,5-6 mg/kg/dia em doses divididas até 4 vezes/dia.</p> <p>Dose máxima Recém-nascidos: 2 mg/Kg/dia em doses divididas até 4 vezes/dia. Lactentes: 3 mg/Kg/dia em doses divididas até 4 vezes/dia. Crianças: 6 mg/kg/dia em doses divididas até 4 vezes/dia.</p>		
	Insuficiência cardíaca	<p>Recém-nascidos: 0,1- 0,4 mg/Kg/dose, a cada 6 horas. Lactentes e crianças menores: 1-6 mg/kg/dia, em doses divididas até 4 vezes/dia. Crianças maiores: 6,25-12,5 mg, a cada 12-24 horas.</p>		
Idosos	<p>O efeito hipotensor pode ser menor em pacientes idosos, assim em alguns pacientes é necessário maior atenção em relação a dose para eficácia desejada. No entanto, recomenda-se avaliar a função renal, que pode diminuir com a idade, aumentando a concentração plasmática do captopril.</p>			
Nefropatas	<p>Insuficiência renal 75 a 100mg/dia de uma forma geral são bem toleradas em pacientes com insuficiência renal, porém é necessário ajuste de dose quando: DCE 10 a 50 mL/min: administrar 75% da dose. DCE inferior a 10 mL/min: administrar 50% da dose. Hemodiálise: administrar dose extra após diálise.</p>			

Insuficiência hepática

Não foram encontradas informações sobre ajuste de dose em pacientes hepatopatas nas literaturas técnicas consultadas.

3.2.4. Administração**3.2.4.1. Administração por via oral.**

- A biodisponibilidade oral do captopril pode ser reduzida em 25-30% na presença de alimentos, recomenda-se que o captopril seja administrado 1 hora antes ou 2 horas após a ingestão de um alimento.

3.2.4.2. Administração por sonda enteral

- O Captopril pode ser administrado por sonda enteral em pacientes impossibilitados de receber o medicamento por via oral e sublingual, ou quando outras vias não são uma alternativa, porém a administração simultânea à nutrição enteral reduz a absorção do captopril em 30 a 40%. Além disso, devido ao pH da formulação (pH < 4), pode ocorrer precipitação das proteínas da fórmula enteral com consequente obstrução da sonda. Antes da administração, lavar a sonda com água estéril para evitar o contato do medicamento com resíduos dos componentes da nutrição enteral.
- Para reduzir os efeitos gastrointestinais decorrentes da osmolaridade da forma farmacêutica líquida, recomenda-se a solução oral "Sugar Free" (item 3.1.2). Para minimizar possíveis agressões na mucosa gástrica ou entérica, recomenda-se diluir o volume a ser administrado em 10-30 mL de água estéril.
- Não se recomenda a diluição de outros medicamentos na mesma solução devido à falta de informações na literatura sobre compatibilidade físico-química (interação farmacêutica). Em caso de administração de medicamentos no mesmo horário, recomenda-se que cada medicamento seja administrado separadamente e que seja realizada lavagem da sonda com água estéril (10-30 mL) entre as administrações, bem como no final do procedimento para evitar a permanência de resíduo de medicamentos na sonda.

3.2.5. Efeitos adversos

- Sistema nervoso central: Cefaléia.
- Sistema gastrointestinal: Diarreia, perda do paladar e náusea.
- Sistema cardiovascular: Hipotensão, taquicardia, palpitação, dor no peito.
- Sistema respiratório: Tosse seca persistente (> 3 semanas).
- Sistema renal e genitourinário: Proteinúria, disfunção renal com aumento de creatinina e oligúria.
- Sistema musculoesquelético: Artralgia e mialgia.

- Sistema cutâneo: Erupções cutâneas, prurido sem exantema, angioedema.
- Outros: Hiperpotassemia (> 5,1 mmol/L), eosinofilia (geralmente durante as primeiras 4 semanas de terapia), neutropenia (risco maior em pacientes com insuficiência renal).

3.2.6. Contraindicações e Precauções

- Hipersensibilidade conhecida ao captopril e outros inibidores da ECA, ou demais componentes da formulação.
- Hipersensibilidade a sulfonamidas (Reação cruzada).
- História de angioedema.
- Uso com cautela e monitoramento frequente em pacientes que fazem uso concomitante com diurético e agentes hipotensores (risco de hipotensão), pacientes com elevação de enzimas hepáticas, doença vascular periférica, cardiomiopatia hipertrófica, estenose de artéria aórtica ou renal.
- Contraindicados na gestação e lactação (ver 3.2.9).

3.2.7. Interações medicamentosas potenciais

Medicamentos, Fitoterápicos ou Nutrientes	Consequência Clínica
<p>Diuréticos poupadores de potássio Bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) Suplementos e alimentos ricos em potássio</p>	<p>Risco aumentado de hipercalemia, especialmente em pacientes desidratados, nefropatas, diabéticos e idosos.</p>
<p>Anti-hipertensivos Clorpromazina</p>	<p>Risco aumentado de hipotensão.</p>
<p>Anti-inflamatórios não esteroidais (AINES)</p>	<p>Estão relacionados com a redução da eficácia hipotensora do captopril. O uso concomitante e frequente de AINES com maior seletividade para COX-1 (ex. Indometacina, cetorolaco) com captopril, está associado a maior risco de danos renais em idosos e pacientes com doença renal pré-existente.</p>
<p>Digoxina Lítio</p>	<p>O captopril pode aumentar a concentração sérica da Digoxina e do Lítio, predispondo a um quadro de intoxicação. Pacientes idosos, desidratados ou nefropatas apresentam maior risco.</p>
<p>Alopurinol</p>	<p>A coadministração do Alopurinol com captopril está associada com o aumento do risco de reações de hipersensibilidade, neutropenia, agranulocitose e infecções.</p>

3.2.8. Alterações de exames laboratoriais

Hipercalcemia – principalmente em pacientes com insuficiência renal. Hiponatremia – principalmente em pacientes em dieta com restrição de sal ou em tratamento concomitante com diuréticos. Elevações de transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubina sérica. Aumento transitório dos níveis de nitrogênio da ureia sanguínea ou creatinina sérica – principalmente em pacientes volume ou sal-depletados ou com hipertensão renovascular. Ocorrência de títulos positivos de anticorpo anti-núcleo (hematológica).

3.2.9. Risco na gestação e lactação

Gestação: Categoria C (primeiro trimestre) e D (segundo e terceiro trimestres)

- O uso de captopril durante a gravidez pode causar danos. Além de potencial má-formação no primeiro trimestre, os IECA podem causar lesão ou morte no feto em qualquer trimestre da gravidez.

Lactação: Não recomendado durante a lactação.

3.3. ORIENTAÇÕES FARMACÊUTICAS AO PACIENTE OU CUIDADOR

- Orientar para utilizar o medicamento longe das refeições, pois os alimentos reduzem a sua absorção.
- Orientar para evitar medicamentos que aumentem os níveis de potássio sérico, como os diuréticos inibidores de potássio, suplementos que contenham potássio ou substitutos de sal contendo potássio, sem conhecimento do médico.
- Orientar para evitar o uso de agentes anti-inflamatórios como automedicação, pois o captopril pode ter sua eficácia prejudicada.
- Alertar que o medicamento pode causar tosse seca persistente, sendo esse um efeito adverso comum, em caso de desconforto, recorrer ao médico prescritor.
- Alertar para recorrer a atendimento médico caso surjam edema de face, transtorno para respirar ou deglutir e rouquidão.
- Orientar para conservar o medicamento sob refrigeração e ao abrigo da luz.
- Orientar que o produto pode apresentar leve odor sulfuroso, mas que essa característica não é indicativa de degradação do medicamento.

3.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Formulário Terapêutico Nacional 2010, 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
2. Brustugun J. et al. Long-term stability of extemporaneously prepared captopril oral liquids in glass bottles. Am J Health Syst Pharm. Oct 1;66(19):1722-5,2009.
3. Beckwith, M. C. et al. A Guide to Drug Therapy in Patients with Enteral Feeding Tubes: Dosage

Form Selection and Administration Methods. Hospital Pharmacy Volume 39, Number 3, 2004.

4. Bruns, C. & Ober, M. Development and Preparation of Oral Suspensions for Paediatric Patients – a Challenge for Pharmacists. Pharm Technol Hosp Pharm. N 3(2): 113–119, 2018.
5. Capoten® (Captopril). Informação técnica Laboratório Bristol-Myers Squibb [Internet]. https://uploads.consultaremedios.com.br/drug_leaflet/Bula-Capoten-Paciente-Consulta-Remedios.pdf. Acesso em 14/03/2021.
6. Captopril In: Drugs.com [Internet]. <https://www.drugs.com/drug-interactions/baclofen-index.html> (Acesso em 10/03/2021).
7. Ferreira, A. O. e Souza, G. F. Preparações orais líquidas, 3 ed., Ed. Pharmabooks, 2011.
8. Gutierrez, K. Pharmacotherapeutics: Clinical Reasoning in Primary care, 2 ed., Ed Elsevier, 2008.
9. Hospital Sírio Libanes. Comissão de farmácia e terapêutica. Guia Farmacêutico 2014/2015, 8ª edição, 2014.
10. Lima, G. e Negrini, N. M. M. Assistência farmacêutica na administração de medicamentos via sonda: escolha da forma farmacêutica adequada. Einstein,7 (1 Pt 1):9-17, 2009.
11. Lye M. et al. Effects of ingredients of stability of captopril in extemporaneously prepared oral liquids. Am J Health-Syst Pharm, 57: 2483-2487, 1997.
12. Nahata MC, Morosco RS, and Hipple TF. Stability of Captopril in Liquid Containing Ascorbic Acid or Sodium Ascorbate. Am J Hosp Pharm. 51(13):1707-8, 1994.
13. Pedroso, E. R. P e Oliveira, R. G. Blackbook: Clínica Médica, 2 ed., Blackbook:Belo horizonte, 2014.
14. Salgado, C. e Carvalhães, T. A. Hipertensão arterial na infância. Jornal de Pediatria – Vol.79, Supl.1, 2003.

4. CETOCONAZOL

Classe Terapêutica

Agente antifúngico imidazólico

Código ATC

J02AB02

4.1. APRESENTAÇÕES FARMACÊUTICAS MAGISTRAIS

4.1.1. CETOCONAZOL 20 mg/mL – Suspensão oral

Formulação

Cetoconazol#.....	2 g
Celulose microcristalina (Avicel® PH 105).....	4,2 g
Ácido ascórbico.....	0,1 g
Sílica gel micronizada (Aerosil® 200).....	0,42 g
Propilenoglicol.....	5 mL
Flavorizante de cereja***.....	0,3-0,5 mL
Xaropesimples**.....	50 mL
Sacarina sódica.....	0,25 g
Água destilada.....	2 mL
Veículo suspensor com CMC 2% *qsp.....	100 mL

Nota:

#Considerar fator de correção de teor e umidade no cálculo do insumo ativo.

* Considerar a presença de benzoato de sódio na composição do gel de CMC e Xarope. Concentração máxima diária de benzoato de sódio na pediatria 0,01 – 0,2%. Em Neonatos, o benzoato de sódio pode provocar icterícia, assim a dose diária máxima de exposição nessa população é de 5 mg/kg/dia. Na pediatria, a concentração de metilparabeno não deve ultrapassar 0,1% da formulação, enquanto do propilenoglicol a dose não deve ultrapassar 0,1 mg/kg/dia em neonatos e 50 mg/kg/dia em crianças acima de 5 anos.

** Em pacientes diabéticos ou com risco de efeitos gastrointestinais decorrentes da osmolaridade do xarope utilizar a formulação do item 4.1.2

*** Pode ser substituído por outro flavorizante

Farmacotécnica

1. Triturar em um gral o cetoconazol com ácido ascórbico, a celulose microcristalina e a sílica gel micronizada.
2. Adicionar o propilenoglicol e parte do xarope simples para realizar a levigação da etapa 1, triturar até obter uma pasta fina. Depois, gradualmente e triturando, adicionar o restante do xarope. Adicionar flavorizante (se necessário).

3. Dissolver a sacarina sódica em quantidade suficiente de água destilada e adicionar cerca de 10 mL de veículo suspensor com CMC a 2% e misturar. Adicionar esta fase aos poucos à mistura da etapa 2, em pequenas quantidades, e misturar. Ajustar o volume com veículo suspensor.

4. Envasar e Rotular.

Aspectos farmacêuticos de estabilidade, conservação e armazenamento

pH de estabilidade: abaixo de 4.

Condições de armazenamento recomendadas: Sob refrigeração e ao abrigo da luz.

Embalagem recomendada: Frasco de vidro ou PET âmbar.

Rotulagem: "Agitar bem antes de usar".

Estabilidade: Aproximadamente 30 dias sob refrigeração.

4.1.2. CETOCONAZOL 20 mg/mL – Suspensão oral

Formulação

Cetoconazol.....	2 g
Celulose microcristalina (Avicel® PH 105).....	4,2 g
Ácido ascórbico.....	0,1 g
Sílica gel micronizada (Aerosil® 200).....	0,42 g
Propilenoglicol.....	5 mL
Flavorizante de cereja**.....	0,3-0,5 mL
Sorbitol**.....	50 mL
Sacarina sódica.....	0,25 g
Água destilada.....	2 mL
Veículo suspensor com CMC-Na 2% Δ*qsp.....	100 mL

Considerar fator de correção de teor e umidade no cálculo do ativo.

- Indicado para pacientes diabéticos ou com restrição de açúcar.

Δ Ver formulação específica no anexo I.

*Concentração máxima diária de benzoato de sódio na pediatria 0,01 – 0,2%. Em Neonatos, o benzoato de sódio pode provocar icterícia, assim a dose diária máxima de exposição nessa população é de 5 mg/kg/dia. Na pediatria, a concentração do propilenoglicol a dose não deve ultrapassar 0,1 mg/kg/dia em neonatos e 50 mg/kg/dia em crianças acima de 5 anos.

Atenção: Para administração por sonda enteral, retirar o sorbitol da solução sugar free para redução da osmolaridade e efeitos gastrointestinais subsequentes e acrescentar 0,2 g de prox. sulfato de sódio para evitar obstrução do tubo. Não é necessário utilizar corretores de sabor. Se necessário, reduzir a viscosidade da formulação para melhor administração por sonda.

Farmacotécnica

1. Triturar em um gral o cetoconazol com ácido ascórbico, a celulose microcristalina e a sílica gel micronizada.
2. Adicionar o propilenoglicol e parte do sorbitol para realizar a levigação da etapa 1, triturar até obter uma pasta fina. Depois, gradualmente e triturando, adicionar o restante do xarope. Adicionar flavorizante (se necessário).
3. Dissolver a sacarina sódica em quantidade suficiente de água destilada e adicionar cerca de 10 mL de veículo suspensor com CMC a 2% e misturar. Adicionar esta fase aos poucos à mistura da etapa 2, em pequenas quantidades, e misturar. Ajustar o volume com veículo suspensor.
4. Envasar e Rotular.

Aspectos farmacêuticos de estabilidade, conservação e armazenamento

pH de estabilidade: abaixo de 4.

Condições de armazenamento recomendadas: Sob refrigeração e ao abrigo da luz.

Embalagem recomendada: Frasco de vidro ou PET âmbar.

Rotulagem: "Agitar bem antes de usar".

Estabilidade: Aproximadamente 30 dias sob refrigeração.

4.2. INFORMAÇÕES FARMACOTERAPÊUTICAS**4.2.1. Indicações terapêuticas**

Indicado na Tinea capitis, foliculite por *Malassezia* e candidíase mucocutânea crônica, quando os benefícios forem superiores aos potenciais riscos, considerando outras terapias antifúngicas eficazes e seguras.

4.2.2. Mecanismo de ação

O cetoconazol, assim como outros agentes antifúngicos imidazólicos, possui atividade fungicida ou fungistática contra dermatófitos, leveduras (*Candida*, *Malassezia*, *Torulopsis*, *Cryptococcus*), fungos dimórficos e eumicetos. Inibe a enzima 14 α -esterol desmetilase fúngica com consequente redução da síntese de ergosterol e acúmulo de 14 α -metil esteróis, desestabilizando assim a membrana fúngica e a cadeia de transporte de elétrons, como resultado ocorre extravasamento de constituintes celulares essenciais, anormalidade na divisão celular e morte celular.

4.2.3. Posologia

População	Indicação	Dose Usual diária (VO)	Posologia	Observações
Adultos	Tinea capitis	200-400 mg	1 vez ao dia	Duração do tratamento de 2 a 4 semanas. Administrar após uma refeição. Em caso de resposta clínica indesejada ou casos mais graves, usar a dose diária de 400mg.
	Foliculite por Malassezia	200-400 mg	1 vez ao dia	
	Candidíase mucocutânea	200-400 mg	1 vez ao dia	
Pediatría	Crianças com peso corporal > 30 kg: 200 mg, 1 vez ao dia após uma refeição. No máximo por 4 semanas.			
	Crianças com peso corporal entre 15-30 kg: 100 mg, 1 vez ao dia após uma refeição. No máximo por 4 semanas.			
	Crianças com peso < 15 kg: Não é recomendado.			
Idosos	Na literatura não há especificação de reajuste de dose nessa população.			
Nefropatas	Em pacientes com insuficiência renal, a farmacocinética como um todo não foi significativamente diferente quando comparada com indivíduos saudáveis. Na literatura não há especificação de reajuste de dose nessa população.			
Insuficiência hepática	Contraindicado			

4.2.4. Administração

4.2.4.1. Administração por via oral.

A biodisponibilidade do cetoconazol por via oral é aumentada quando administrado juntamente com uma refeição. Por outro lado, em condições em que a acidez gástrica está reduzida ocorre redução da sua biodisponibilidade, que pode ser aumentada com a administração de bebida ácida como refrigerante de cola não dietético. No uso de antiácidos, como hidróxido de alumínio, considerar a administração do antiácido 2 horas após a administração do cetoconazol.

4.2.4.2. Administração por sonda enteral

- O Cetoconazol pode ser administrado por sonda enteral em pacientes impossibilitados de receber o medicamento por via oral ou quando outras vias não são uma alternativa. Antes da administração, lavar a sonda com água estéril para evitar o contato do medicamento com resíduos dos componentes da nutrição enteral.
- Para reduzir a viscosidade das formulações, agressões na mucosa gástrica ou entérica ou efeitos gastrointestinais decorrentes da osmolaridade (xarope simples ou sorbitol), recomenda-se a diluição do volume a ser administrado em 10-30 mL de água estéril.
- Não se recomenda a diluição de outros medicamentos na mesma solução devido

- à falta de informações na literatura sobre compatibilidade físico-química (interação farmacêutica). Em caso de administração de medicamentos no mesmo horário, recomenda-se que cada medicamento seja administrado separadamente e que seja realizada lavagem da sonda com água estéril (10-30 mL) entre as administrações, bem como no final do procedimento para evitar a permanência de resíduo de medicamentos na sonda.

4.2.5. Efeitos adversos

- Sistema nervoso central: Cefaléia, sonolência e tontura.
- Sistema gastrointestinal: Dor abdominal, diarreia, náusea, dispepsia e alterações na função hepática (hepatite e icterícia - <1%).
- Sistema endócrino: Ginecomastia.
- Sistema musculoesquelético: Mialgia.
- Sistema cutâneo: alopecia, dermatite, eritema multiforme, prurido, erupção cutânea, urticária, xerodermia.
- Outros: intolerância ao álcool, anorexia, hiperlipidemia, aumento do apetite.

4.2.6. Contraindicações e Precauções

- Hipersensibilidade conhecida ao cetoconazol ou demais componentes da formulação.
- Contraindicado em pacientes com doença hepática aguda ou crônica.
- A função hepática deve ser avaliada antes do tratamento para excluir casos de doença hepática aguda ou crônica, e o monitoramento da função hepática deve ser realizado durante o tratamento e aos primeiros sinais e sintomas indicativos de hepatotoxicidade, tais como anorexia, náusea, vômito, fadiga, icterícia, dor abdominal ou urina escura.
- A absorção gastrointestinal do cetoconazol depende da conversão do fármaco em um sal em ambiente ácido do estômago, limitando seu uso em pacientes com acloridria ou em uso de antiácidos, bloqueadores H2 ou inibidores da bomba de prótons (ver item 4.2.4).
- A coadministração do cetoconazol com fármacos que são substratos da enzima CYP3A4 é contraindicada, uma vez que o aumento na concentração plasmática destes, causado pela inibição enzima CYP3A4 pelo cetoconazol, pode aumentar ou prolongar efeitos terapêutico e efeitos adversos, predispondo a uma situação potencialmente grave (ver item 4.2.7).
- Doses diárias iguais ou superiores a 400 mg podem reduzir a resposta de cortisol à estimulação por ACTH. Assim, a função da suprarrenal deve ser monitorada em pacientes com quadro de insuficiência da suprarrenal ou no limite da normalidade, além dos pacientes em períodos prolongados de estresse (grande cirurgia, tratamento intensivo etc.) e em pacientes sob terapia prolongada que apresentem sinais e sintomas sugerindo insuficiência da suprarrenal.

4.2.7. Interações medicamentosas potenciais

Medicamentos, Fitoterápicos ou Nutrientes	Consequência Clínica
<p>Hidróxido de alumínio, antagonistas do receptor-H2 e inibidores da bomba de próton.</p>	<p>Redução da biodisponibilidade do cetoconazol devido a redução da dissolução do cetoconazol em pH alcalino, uma vez que a absorção gastrointestinal do cetoconazol depende da conversão do fármaco em um sal em ambiente ácido do estômago.</p>
<p>Antibacterianos (isoniazida, rifabutina, rifampicina) Anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína) Antivirais (efavirenz, nevirapina)</p>	<p>A coadministração de cetoconazol com indutores potentes da enzima CYP3A4 pode diminuir a biodisponibilidade de cetoconazol a tal extensão que a eficácia pode ser reduzida. Considerar o reajuste de dose ou uso de outro antifúngicos da classe dos imidazóis.</p>
<p>Antivirais (ritonavir, darunavir com reforço de ritonavir e fosamprenavir com reforço de ritonavir)</p>	<p>A coadministração de inibidores potentes de CYP3A4 pode aumentar a biodisponibilidade do cetoconazol e o risco de hepatotoxicidade. O uso deve ser evitado, porém em caso de necessidade de coadministração, pacientes devem ser monitorados em relação aos sinais e sintomas de efeitos farmacológicos e a redução de dose deve ser considerada.</p>
<p>* Terfenadina, Alcaloides de ergot (ex. di-hidroergotamina, ergotamina), metadona, midazolam, triazolam, domperidona, bloqueadores canal de cálcio (bepridil, felodipina, irinodcano, lercanidipina, nisoldipina), ivabridina, lovastatina, sinvastatina, colchicina (em pacientes com insuficiência renal ou hepática).</p> <p>** Tansulosina, fentanila, rifabutina, carbamazepina, apixabana, rivaroxabana, salmeterol, everolimo, colchicina, vardenafila, antineoplásicos (dasatinibe, nilotinibe, sunitinibe, trabectedina).</p> <p>*** Opioides (alfentanila, buprenorfina IV e sublingual, oxycodona), sufentanila, digoxina, cumarinas, prox. ión, dabigatrana, repaglinida, saxagliptina, antineoplásicos (bortezomibe, bussulfano, docetaxel, erlotinibe, imatinibe, ixabepilona, lapatinibe, trimetrexato, alcaloides da vinca), prox. ión e s/ansiolíticos/hipnóticos (alprazolam, aripiprazol, brotizolam, buspirona, haloperidol, midazolam, quetiapina, risperidona), antivirais (maraviroque, indinavir, saquinavir), nadolol, verapamil, imunossupressores (budesonida, ciclesonida, ciclosporina, dexametasona, fluticasona, metilprednisolona, sirolimo, tacrolimo), atorvastatina, reboxitina, medicamentos urológicos (sildenafil, solifenacina, tadalafila, tolterodina), álcool, alitretinoína, mozavaptana, tolvaptana.</p>	<p>Inibição do metabolismo de fármacos que são substratos da CYP3A4 ou do transporte pela glicoproteína-P, pode resultar em concentrações plasmáticas aumentadas desses fármacos e/ou de seu(s) metabólito(s) ativo(s) quando administrados concomitantemente com cetoconazol. A elevação das concentrações plasmáticas podem aumentar a intensidade dos efeitos terapêuticos e adversos.</p> <p>*Coadministração "Contraindicada": Sob nenhuma circunstância o medicamento deve ser coadministrado com cetoconazol.</p> <p>** "Não recomendados": O uso do medicamento deve ser evitado durante e até uma semana após a descontinuação do tratamento com cetoconazol.</p> <p>*** "Uso com cautela": Monitoramento cuidadoso de sinais e sintomas de efeitos aumentados ou prolongados, bem como de efeitos colaterais quando o medicamento é coadministrado com cetoconazol.</p>

<p>Equinácea Kawa-kawa</p>	<p>Aumento do risco de hepatotoxicidade quando coadministrado com o cetoconazol.</p>
--------------------------------	--

4.2.8. Alterações de exames laboratoriais

O uso de cetoconazol pode aumentar os níveis de GGT, fosfatase alcalina, TGO, TGP e bilirrubina. Diminuição na contagem de plaquetas também foi identificado.

4.2.9. Risco na gestação e lactação

Gestação: Categoria C

- O cetoconazol não deve ser usado durante a gravidez, a menos que os benefícios para a mãe superem a possibilidade de risco para o feto.

Lactação: O cetoconazol é excretado no leite, assim o uso de cetoconazol não é recomendado durante a lactação.

4.3. ORIENTAÇÕES FARMACÊUTICAS AO PACIENTE OU CUIDADOR

- Orientar para administrar o cetoconazol junto às refeições para melhor absorção.
- Evitar o uso de medicamentos que aumentam o pH gástrico durante tratamento com cetoconazol sem conhecimento médico.
- Evitar o uso de fitoterápicos como kawa-kawa e equinácea durante tratamento com cetoconazol devido ao risco potencial de dano hepático.
- Evitar o consumo de bebidas alcoólicas durante tratamento com cetoconazol.
- Alertar para recorrer a atendimento médico caso surjam sintomas como anorexia, náusea, vômito, fadiga, icterícia, dor abdominal ou urina escura.
- Alertar para que o medicamento seja utilizado restritamente pelo tempo determinado pelo prescritor ou no máximo por 4 semanas quando tal informação for inexistente.
- Orientar para conservar o medicamento na forma líquida sob refrigeração e ao abrigo da luz.

4.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Allen, L.V. Stability of ketoconazole, metolazone, metronidazole, procainamide hydrochloride, and spironolactone in extemporaneously compounded oral liquids. *American Journal of Health-System Pharmacy*, Volume 53, Issue 17, 1996.
2. Beckwith, M. C. et al. A Guide to Drug Therapy in Patients with Enteral Feeding Tubes: Dosage Form Selection and Administration Methods. *Hospital Pharmacy* Volume 39, Number 3, 2004.
3. Bruns, C. & Ober, M. Development and Preparation of Oral Suspensions for Paediatric Patients – a Challenge for Pharmacists. *Pharm Technol Hosp Pharm.* N 3(2): 113–119, 2018.

1. Ferreira, A. O. e Souza, G. F. Preparações orais líquidas, 3 ed., Ed. Pharmabooks, 2011.
2. Golan, E. & cols. Princípio da farmacologia: A base fisiopatológica da farmacoterapia. 2 ed., Guanabara-Koogan:Rio de Janeiro, 2009.
3. Gutierrez, K. Pharmacotherapeutics: Clinical Reasoning in Primary care, 2 ed., Ed Elsevier, 2008.
4. Lima, G. e Negrini, N. M. M. Assistência farmacêutica na administração de medicamentos via sonda: escolha da forma farmacêutica adequada. Einstein,7 (1 Pt 1):9-17, 2009.
5. Nizoral® (Cetoconazol). Informação técnica Laboratório Janssen-Cilag Farmacêutica [Internet]. <https://nizoral-bula-completa-janssen-cilag-farmaceutica-Ita-da-para-o-profissional.html#verpdf>. Acesso em 28/03/2021.
6. Pedroso, E. R. P. e Oliveira, R. G. Blackbook: Clínica Médica, 2 ed., Blackbook:Belo horizonte, 2014.
7. Tatro, D. Drug interaction facts. Wolters Kluwer.St Louis, 2012.
8. World Health Organization (WHO). ATC/DDD INDEX https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J02AB02, Acesso em 28/03/2021.

5. CLORETO DE POTÁSSIO

Classe Terapêutica

Suplemento de eletrólito

Código ATC

BO5XA01

5.1. APRESENTAÇÕES FARMACÊUTICAS MAGISTRAIS

5.1.1. CLORETO DE POTÁSSIO 6% – Solução oral

Formulação

Cloreto de Potássio#.....	6 g
Aspartame.....	0,1 g
Sacarina sódica	0,05 g
Benzoato de sódio*.....	0,1g
Flavorizante de canela ou cereja.....	0,5 mL
Água destilada.....	45 mL
Xarope simples* qsp.....	100 mL

Nota:

Avaliar o fator correspondente ao teor e /ou umidade de acordo com lote adquirido para correções necessárias.

- Na necessidade de formulação mais viscosa e/ou melhorar a patabilidade, acrescentar 0,3 g de carboximetilcelulose.

*Concentração máxima diária de benzoato de sódio na pediatria 0,01 – 0,2%. Em Neonatos, o benzoato de sódio pode provocar icterícia, assim a dose diária máxima de exposição nessa população é de 5 mg/kg/dia. A concentração de metilparabeno não deve ultrapassar 0,1% da formulação.

Farmacotécnica

1. Dissolver o benzoato de sódio em 45 mL de água recentemente destilada. Agitar até completa solubilização.
2. Dissolver em um cálice, o cloreto de potássio, aspartame e a sacarina sódica na solução do item 1.
3. Ajustar o volume final com xarope simples e adicionar o flavorizante de canela.
4. Envasar e rotular.

Aspectos farmacêuticos de estabilidade, conservação e armazenamento

pH de estabilidade: 2,4 a 6,2.

Condições de armazenamento recomendadas: Sob refrigeração.

Embalagem recomendada: Frasco de vidro ou PET âmbar.

Estabilidade: Estabilidade química de 6 meses, segundo literatura consultada, recomendamos o período de validade de 30 dias para qualidade microbiológica aceitável.

5.1.2. CLORETO DE POTÁSSIO 10% – Solução oral

Formulação

Cloreto de Potássio	10 g
Aspartame.....	0,1 g
Sacarina sódica	0,05 g
Benzoato de sódio*.....	0,1 g
Flavorizante de canela ou cereja.....	0,5 mL
Água destilada.....	50 mL
Xarope simples* qsp.....	100 mL

Nota:

Ver item 5.1.1

Farmacotécnica

Ver item 5.1.1

Aspectos farmacêuticos de estabilidade, conservação e armazenamento

Ver item 5.1.1

5.1.3. CLORETO DE POTÁSSIO 6 % – Solução oral “Sugar free”

Formulação

Cloreto de Potássio#.....	6 g
Carboximetilcelulose.....	0,3 g
Aspartame.....	0,1 g
Sacarina sódica	0,05 g
Benzoato de sódio.....	0,1 g
Flavorizante de canela ou cereja.....	0,5 mL
Vanilina*	0,01 mL
Água destilada.....	65 mL
Sorbitol*** qsp.....	100 mL

Nota:

Avaliar o fator correspondente ao teor e /ou umidade de acordo com lote adquirido para correções necessárias.

* Opcional

**Concentração máxima diária de benzoato de sódio na pediatria 0,01 – 0,2%. Em Neonatos, o benzoato de sódio pode provocar icterícia, assim a dose diária máxima de exposição nessa população é de 5 mg/kg/dia.

*** Atenção: Para administração por sonda enteral, retirar o sorbitol da solução sugar free para redução da osmolaridade e efeitos gastrointestinais subsequentes. Não é necessário utilizar corretores de sabor. Se necessário, reduzir a viscosidade da formulação para melhor administração por sonda.

Farmacotécnica

1. Dissolver o benzoato de sódio em água recentemente destilada.
2. Pulverizar o CMC sobre a solução do item 1 e agitar vigorosamente, com auxílio de agitador mecânico. Se necessário, aquecer até 60° C com agitação moderada até completa dispersão. Deixar em repouso.
3. Dissolver em um cálice, o cloreto de potássio, aspartame e a sacarina sódica na solução do item 2.
4. Ajustar o volume final com sorbitol e adicionar o flavorizante.
5. Envasar e rotular.

Aspectos farmacêuticos de estabilidade, conservação e armazenamento

pH de estabilidade: 5 a 6.

Condições de armazenamento recomendadas: Sob refrigeração.

Embalagem recomendada: Frasco de vidro ou PET âmbar.

Estabilidade: 30 dias sob refrigeração.

5.1.4. CLORETO DE POTÁSSIO 10% – Solução oral “Sugar free”

Formulação

Cloreto de Potássio.....	10 g
Carboximetilcelulose.....	0,3 g
Aspartame.....	0,1 g
Sacarina sódica	0,05 g
Benzoato de sódio.....	0,1 g
Flavorizante de canela ou cereja.....	0,5 mL
Vanilina*	0,01 mL
Água destilada.....	70 mL
Sorbitol qsp.....	100 mL

Nota:

Ver item 5.1.3

Farmacotécnica

Ver item 5.1.3

Aspectos farmacêuticos de estabilidade, conservação e armazenamento

Ver item 5.1.3

5.2. INFORMAÇÕES FARMACOTERAPÊUTICAS

5.2.1. Indicações terapêuticas

Tratamento e prevenção da hipopotassemia.

5.2.2. Mecanismo de ação

O potássio é o cátion intracelular predominante. Os distúrbios da homeostase do potássio mostram-se particularmente evidentes em vista do papel vital que o íon assume na manutenção da excitabilidade elétrica do nervo e do músculo. O potássio também desempenha importante papel na gênese e na correção dos desequilíbrios do metabolismo ácido-básico.

5.2.3. Posologia

População	Indicação	Dose Usual diária (VO)	Posologia	Observações
Adultos	Prevenção ou tratamento da hipopotassemia	12 a 24 mEq de potássio.	3 vezes/dia	Dose diária: 36 a 72 mEq/dia de potássio. A dose deve ser ajustada conforme necessidade individual, causa e grau de manifestação ou potencial para estado hipocalêmico.
Pediatria	Prevenção ou tratamento da hipopotassemia	1-2 mEq/kg/dia, dose fracionada em 3 administrações, ajustado conforme exame laboratorial.		

**Nota: 1 g cloreto de potássio = 524 mg de potássio = 13,41 mEq de potássio = 13,41 mmol*

Idosos	Dose diária ajustada conforme necessidade individual e exame laboratorial.
Nefropatas	Dose diária ajustada conforme exame laboratorial, devido a risco de hiperpotassemia.
Insuficiência hepática	Dose diária ajustada conforme necessidade individual e exame laboratorial devido a risco de distúrbios eletrolíticos.a

5.2.4. Administração

5.2.4.1. Administração por via oral.

- O medicamento pode ser diluído com um pouco de água ou suco e deve ser administrado durante ou logo após as refeições para minimizar irritação gástrica.

5.2.4.2. Administração por sonda enteral

- O cloreto de potássio pode ser administrado por sonda enteral. Antes da administração, lavar a sonda com água estéril para evitar o contato do medicamento com resíduos dos componentes da nutrição enteral.
- Para reduzir a viscosidade das formulações, agressões na mucosa gástrica ou entérica ou efeitos gastrointestinais decorrentes da osmolaridade (xarope simples ou sorbitol), recomenda-se a diluição do volume a ser administrado em 10-30 mL de água estéril.
- Não se recomenda a diluição de outros medicamentos na mesma solução devido à falta de informações na literatura sobre compatibilidade físico-química (interação farmacêutica). Em caso de administração de medicamentos no mesmo horário, recomenda-se que cada medicamento seja administrado separadamente e que seja realizada lavagem da sonda com água estéril entre as administrações, bem como no final do procedimento para evitar a permanência de resíduo de medicamentos na sonda.

5.2.5. Efeitos adversos

- Sintomas gastrointestinais: náusea, vômitos, flatulência, dor ou desconforto abdominal, diarreia, sangramento ou ulceração gastrointestinal.
- Sintomas dermatológicos: rash cutâneo e exantema.
- Sintomas de intoxicação por potássio incluem paralisia e flacidez muscular e das extremidades, confusão mental, redução da pressão sanguínea, choque, arritmias e bloqueio cardíaco grave ou completo.

5.2.6. Contraindicações e Precauções

- Hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da formulação.
- Contraindicado em qualquer forma de hipercalemia.
- Contraindicado na insuficiência renal crônica com oligúria, anúria ou azotemia e na doença de Addison não-tratada, em pacientes com adinamia episódica hereditária ou ainda desidratação aguda. Na insuficiência renal aguda, a administração de potássio deve ser realizada ao nível mais baixo possível.
- Não se recomenda seu uso em pacientes digitalizados com bloqueio cardíaco grave ou completo, bem como em pacientes com úlcera gástrica.

5.2.7. Interações medicamentosas potenciais

Medicamentos, Fitoterápicos ou Nutrientes	Consequência Clínica
<p>Inibidores da ECA (captopril, enalapril, lisinopril, etc). Diuréticos poupadores de potássio (ex. espironolactona). Substituto de sal ("sal salgante")</p>	<p>A coadministração destes agentes com o cloreto de potássio pode causar hiperpotassemia, sobretudo em pacientes com insuficiência renal.</p>
<p>Anti-inflamatórios não-esteroides</p>	<p>Aumentam o risco de efeitos colaterais gastrintestinais e hiperpotassemia em pacientes em uso de cloreto de potássio.</p>
<p>Laxantes</p>	<p>O uso crônico ou abusivo de laxantes pode reduzir as concentrações séricas de potássio.</p>
<p>Agentes com atividade anticolinérgica (Atropina, biperideno, butilescopolamina, escopolamina, hioscina, oxibutinina, amitriptilina etc).</p>	<p>A redução da motilidade gastrointestinal induzida por fármacos com atividade anticolinérgica podem aumentar a gravidade das lesões gastrintestinais produzidas pelo cloreto de potássio.</p>
<p>Quinidina</p>	<p>O cloreto de potássio pode intensificar os efeitos antiarrítmicos da quinidina.</p>

5.2.8. Alterações de exames laboratoriais

Pode ocorrer alterações no equilíbrio ácido-base e nos níveis séricos de outros eletrólitos, como magnésio.

5.2.9. Risco na gestação e lactação

Gestação: Categoria C

Lactação: Compatível, caso o nível sérico de potássio da lactante não estiver elevado.

5.3. ORIENTAÇÕES FARMACÊUTICAS AO PACIENTE OU CUIDADOR

- Orientar que o medicamento pode ser diluído com um pouco de água ou suco e deve ser administrado durante ou logo após as refeições para minimizar irritação gástrica.
- Alertar para evitar o uso de medicamentos anti-inflamatórios, laxantes e antiespasmódicos sem indicação ou conhecimento médica.
- Evitar utilizar substituto de sal ("sal salgante") e qualquer suplemento multivitamínicos/multiminerais sem conhecimento médico.
- Alertar para suspender o medicamento e recorrer a atendimento médico na ocorrência de náuseas ou vômitos intensos, dores fortes na barriga, gases, diarreia ou sangramento junto com os vômitos ou as fezes.
- Em caso de esquecimento de uma dose, usar até duas horas após o horário de administração. Se estiver perto do horário da próxima dose, desconsiderar a dose anterior, esperar e usar no horário. Nunca administrar duas doses juntas.
- Orientar para conservar o medicamento na forma líquida sob refrigeração e ao abrigo da luz.

5.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ministério da Saúde. RDC N° 60, de 17 de Dezembro de 2010.
2. Beckwith, M. C. et al. A Guide to Drug Therapy in Patients with Enteral Feeding Tubes: Dosage Form Selection and Administration Methods. Hospital Pharmacy Volume 39, Number 3, 2004.
3. Borges da Silva, M. F. Perfil de medicamentos orais usados em uma unidade hospitalar de doenças infecciosas – Elaboração de um manual de preparo e administração por cateteres enterais. Dissertação de mestrado. Fundação Oswaldo Cruz – Instituto de Pesquisa Clínica. Rio de Janeiro, 2013.
4. Bruns, C. & Ober, M. Development and Preparation of Oral Suspensions for Paediatric Patients – a Challenge for Pharmacists. Pharm Technol Hosp Pharm. N 3(2): 113–119, 2018.
5. Cloreto de potássio (SLOW-K®). Informação técnica Laboratório Farmacêutico GlaxoSmithKline Brasil [Internet]. <https://br.gsk.com/media/591139/slow-k-bula.pdf>. Acesso em 29/03/2021.
6. Cloreto de potássio (Ionclor®). Informação técnica Laboratório Farmacêutico Prati-Donaduzzi

[Internet]. https://www.pratidonaduzzi.com.br/90260_ionclor_cloreto_de_pot_ssio_60_mg_ml_solu_o_oral.pdf. Acesso em 29/03/2021.

7. Conselho Federal de Farmácia. Manual de Equivalência e Correção. Brasília, 2017.
8. Ferreira, A. O. e Souza, G. F. Preparações orais líquidas, 3 ed., Ed. Pharmabooks, 2011.
9. Hospital Sírio Libanes. Comissão de farmácia e terapêutica. Guia Farmacêutico 2014/2015, 8ª edição, 2014.
10. Lima, G. e Negrini, N. M. M. Assistência farmacêutica na administração de medicamentos via sonda: escolha da forma farmacêutica adequada. *Einsten*,7 (1 Pt 1):9-17, 2009.
11. Potassium Chloride. In: Drugs.com [Internet]. <https://www.drugs.com/drug-interactions/potassium-chloride.html> (Acesso em 29/03/2021).
12. Tatro, D. Drug interaction facts. Wolters Kluwer.St Louis, 2012.
13. Tannous, E. et al. A Simplified Extemporaneously Prepared Potassium Chloride Oral Solution. *Int J Pharm Compd.* 20 (5):438-439, 2016.
14. Tescarollo, I. L. Produção de formulações líquidas contendo cloreto de potássio associado a diferentes corretivos de aroma e sabor. http://faculdadedeamericana.com.br/revista/index.php/Ciencia_Inovacao/article/view/18 [Internet]. Acesso em 30/03/2021.

6. DAPSONA

Classe Terapêutica

Agente hansenostático

Código ATC

J04BA02

6.1. APRESENTAÇÕES FARMACÊUTICAS MAGISTRAIS

6.1.1. DAPSONA 2 mg/ml – Suspensão oral

Formulação

Dapsona#.....	0,2 g
Aspartame.....	0,5 g
Ácido cítrico	0,5 g
Benzoato de sódio*.....	0,2 g
Acessulfame de potássio.....	0,5 g
Glicirrizinato de amônio.....	0,3 g
Flavorizante framboesa.....	0,5 g
Suspenplus®*.....	30 mL
Água destilada.....	25 mL
Xarope simples qsp**.....	100 mL

Notas:

Considerar fator de correção de teor e umidade no cálculo do ativo.

*Em Neonatos, o benzoato de sódio pode provocar icterícia, assim recomenda-se dose diária máxima de 5 mg/kg/dia. Suspenplus contém parabenos e propilenoglicol, a concentração de metilparabeno não deve ultrapassar 0,1% da formulação e de propilparabeno 0,5 mg/kg/dia para crianças acima de 2 anos (Crianças < 2 anos a exposição diária permitida não foi determinada), em relação ao propilenoglicol a dose não deve ultrapassar 0,1 mg/kg/dia em neonatos e 50 mg/kg/dia em crianças acima de 5 anos.

** Atenção: Para administração por sonda enteral, substituir o xarope simples por água purificada, devido ao risco de efeitos gastrointestinais decorrentes da osmolaridade do xarope simples. Acrescentar 0,2 g de prox. sulfato de sódio para evitar obstrução do tubo. Não é necessário utilizar corretores de sabor (flavorizante framboesa, acessulfame de potássio, glicirrinato de amônio e aspartame).

Farmacotécnica

1. Triturar em um gral a dapsona com uma quantidade suficiente de suspenplus® até a formação de uma pasta fina.
2. Solubilizar os demais sais na água destilada.
3. Misturar o produto obtido no item 1 com o do item 2.

4. Adicionar o flavorizante e ajustar o volume final com xarope simples.
5. Envasar e rotular.

Aspectos farmacêuticos de estabilidade, conservação e armazenamento

pH de estabilidade: 4-4,5

Condições de armazenamento recomendadas: Sob refrigeração.

Embalagem recomendada: Frasco de vidro âmbar.

Estabilidade: 21 dias sob refrigeração.

6.2. INFORMAÇÕES FARMACOTERAPÊUTICAS

6.2.1. Indicações terapêuticas

Tratamento da hanseníase das formas paucibacilar e multibacilar em associação com outras drogas (no esquema de poliquimioterapia – PQT). Outras indicações incluem o tratamento da dermatite herpetiforme bolhosa e pneumonia por *Pneumocystis carinii*, bem como prevenção da encefalite por *Toxoplasma gondi* em pacientes com AIDS e soropositivos para toxoplasma.

6.2.2. Mecanismo de ação

A dapsona é um análogo estrutural do ácido paraminobenzóico (PABA), com propriedade bacteriostática, que atua como um inibidor competitivo da enzima diidropteroato sintetase. Nas bactérias, esta enzima é responsável pela síntese do diidropteroato, uma molécula essencial para obtenção de folato. A inibição desta enzima compromete o metabolismo do folato, interferindo assim na produção do DNA e, conseqüentemente, na divisão celular bacteriana de cepas suscetíveis, como o *Mycobacterium leprae*.

A dapsona também possui propriedade anti-inflamatória, cujo provável mecanismo seja a inibição da enzima mieloperoxidase e de enzimas lipossomais presentes no neutrófilo.

6.2.3. Posologia

População	Indicação	Esquema posológico
Adultos	Hanseníase paucibacilar	Dose de 100 mg, por via oral, autoadministrada a cada 24 horas, mais uma dose mensal supervisionada de 100 mg em combinação com rifampicina 600 mg, ambos por via oral, durante 6 meses. Adultos com peso <30 kg: Dose diária: 1-2 mg/Kg, a cada 24 horas, durante 6 meses Dose mensal: 1-2 mg/Kg, a cada 24 horas, durante 6 meses * A dose máxima não deve ultrapassar 50 mg/dia
	Hanseníase multibacilar	Dose de 100 mg, por via oral, autoadministrada a cada 24 horas, em combinação com clofazimina 50 mg, mais uma dose mensal supervisionada de dapsona 100 mg, clofazimina 300 mg e rifampicin 600 mg, todos por via oral, durante 12 meses

Adultos	Dermatite herpetiforme	Dose inicial 50 mg/dia e aumento gradual, conforme a resposta, até dose máxima de 300mg/dia.
Pediatria	Hanseníase paucibacilar	<p>Crianças 0-5 anos: dapsona 25 mg por via oral, autoadministrada a cada 24 horas, mais uma dose mensal supervisionada de 25 mg em combinação com rifampicina 150-300 mg, ambos por via oral, durante 6 meses.*</p> <p>Crianças 6-14 anos: dapsona 50-100 mg diariamente autoadministrada, e dose mensal supervisionada de rifampicina 300-450 mg e dapsona 50-100 mg.*</p> <p>*Crianças com peso <30 kg: Dose diária: 1-2 mg/Kg, a cada 24 horas, durante 6 meses Dose mensal: 1-2 mg/Kg, a cada 24 horas, durante 6 meses - A dose máxima não deve ultrapassar 50 mg/dia</p>
Pediatria	Hanseníase multibacilar	<p>Crianças com peso < 30 Kg: 1,5 mg/kg, por via oral, a cada 24 horas, em combinação com clofazimina 1 mg/kg, por via oral, a cada 24 horas, durante 12 meses, mais dose mensal supervisionada de dapsona 1,5 mg/kg, clofazimina 5 mg/kg e rifampicina 10 a 20 mg/kg, todos por via oral, durante 12 meses.</p> <p>Crianças com peso > 30 Kg: 50 mg, por via oral, a cada 24 horas, em combinação com clofazimina 50 mg, por via oral, a cada 48 horas, mais dose mensal supervisionada de dapsona 50 mg, clofazimina 150 mg e rifampicina 450 mg, todos por via oral, durante 12 meses.</p>
	Pneumonia por Pneumocystis jirovecii (P. carinii)	<p>Tratamento (em combinação com trimetoprim) Crianças com 1 mês–11 anos: 2 mg/kg (máx. 100 mg), uma vez ao dia Crianças com 12–17 anos: 100 mg, uma vez ao dia.</p> <p>Profilaxia Crianças: 2 mg/kg (máx. 100 mg), uma vez ao dia.</p>

Nota: Pacientes adultos desnutridos ou crianças obesas, a dose terapêutica máxima diária de Dapsona deve ser de 2 mg/kg.

Nefropatas	Não foram encontradas informações sobre ajuste de dose em pacientes nefropatas nas literaturas técnicas consultadas. Monitoramento de sinais de reações adversas é necessário.
Insuficiência hepática	Não foram encontradas informações sobre ajuste de dose em pacientes hepatopatas nas literaturas técnicas consultadas. Monitoramento de sinais de reações adversas é necessário.

6.2.4. Administração

6.2.4.1. Administração por via oral.

A biodisponibilidade da dapsona não é afetada na presença de alimentos. Assim, para reduzir o desconforto gástrico, recomenda-se a administração junto com uma refeição.

6.2.4.2. Administração por sonda enteral

- A dapsona pode ser administrado por sonda enteral, mas não é compatível com a

nutrição enteral. Pausar a dieta e administrar a solução de dapsona uma hora antes ou duas horas após a nutrição. Antes da administração, lavar a sonda com água estéril para evitar o contato do medicamento com resíduos dos componentes da nutrição enteral.

- Para reduzir a viscosidade das formulações, agressões na mucosa gástrica ou entérica e redução dos efeitos gastrointestinais decorrentes da osmolaridade da formulação, recomenda-se a diluição do volume a ser administrado em 20-30 mL de água estéril.
- Não se recomenda a diluição de outros medicamentos na mesma solução devido à falta de informações na literatura sobre compatibilidade físico-química (interação farmacêutica). Em caso de administração de medicamentos no mesmo horário, recomenda-se que cada medicamento seja administrado separadamente e que seja realizada lavagem da sonda com água estéril entre as administrações, bem como no final do procedimento para evitar a permanência de resíduo de medicamentos na sonda.

6.2.5. Efeitos adversos

- Sistema nervoso central: cefaléia, insônia, alterações do humor, confusão mental, alucinações, nervosismo, neuropatia periférica.
- Sistema gastrointestinal: perda de apetite, irritação gástrica, náusea, vômitos, dor abdominal, icterícia, dano hepatocelular, pancreatite.
- Sistema renal e genitourinário: síndrome nefrótica, necrose papilar renal, proteinúria.
- Sistema cutâneo: prurido, eritema multiforme, eritema nodoso, dermatite alérgica, urticária, exantema, dermatite esfoliativa, fototoxicidade.
- Sistema hematológico: anemia hemolítica (associada com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, metahemoglobina redutase ou hemoglobina M), metahemoglobinemia, agranulocitose, leucopenia.
- Outros: Febre, zumbido, visão turva.
- Sintomas da intoxicação: cianose, taquicardia, cefaleia, vertigens ou desmaios, hematúria e depressão respiratória, induzida por metemoglobinemia. Nos casos mais graves ocorrem oligúria e insuficiência renal.

6.2.6. Contraindicações e Precauções

- Contra-indicada no caso de hipersensibilidade a dapsona ou a sulfonas, anemia grave e porfiria aguda.
- Uso com cautela nos casos de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase e de metemoglobina redutase, devido ao risco dose-dependente de anemia hemolítica e metahemoglobinemia, e nos pacientes com sintomas como dor de garganta, palidez, febre, púrpura ou icterícia, doença cardíaca ou pulmonar.

6.2.7. Interações medicamentosas potenciais

Medicamentos, Fitoterápicos ou Nutrientes	Consequência Clínica
<p style="text-align: center;">Amprenavir Saquinavir</p>	<p>Risco aumentado para os efeitos tóxicos da dapsona. Monitoramento dos efeitos adversos e reajuste da dose deve ser realizado, caso seja necessário.</p>
<p style="text-align: center;">Zidovudina Clozapina Pirimetamina</p>	<p>Risco aumentado para toxicidade hematológica. Monitoramento do hemograma é necessário.</p>
<p style="text-align: center;">Ácido p-aminobenzóico (PABA)</p>	<p>O uso concomitante de ácido p-aminobenzóico (PABA) pode antagonizar o efeito da dapsona no tratamento da hanseníase.</p>

6.2.8. Alterações de exames laboratoriais

Alterações hematológicas tais como anemia hemolítica, metahemoglobinemia, agranulocitose e leucopenia. Alteração de parâmetros bioquímicos hepáticos e renais.

6.2.9. Risco na gestação e lactação

- Gestação: Categoria de risco C. No terceiro trimestre de gravidez pode causar hemólise neonatal e metehemoglobinemia.
- Lactação: dapsona é excretada no leite e pode causar hemólise em neonatos com deficiência de G6PD, o monitoramento do lactente para icterícia deve ser considerado.

6.3. ORIENTAÇÕES FARMACÊUTICAS AO PACIENTE OU CUIDADOR

- Orientar para administrar com alimento para reduzir o desconforto gástrico.
- Orientar a procurar atendimento médico imediatamente no caso de surgimento dos seguintes sintomas: febre, dor de garganta, exantema, úlcera bucal, púrpura, hematomas ou sangramentos.
- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses.
- Em caso de esquecimento de uma dose, usar assim que lembrar. Se estiver perto do horário da próxima dose, desconsiderar a dose anterior, esperar e usar no horário. Nunca administrar duas doses juntas.
- Orientar para conservar o medicamento na forma líquida sob refrigeração e ao abrigo da luz.

6.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alarie, H. et al. Stability of Dapsone in Extemporaneously Compounded Oral Suspensions. *Can J Hosp Pharm.* Mar-Apr; 71(2): 152–154, 2018.
2. Beckwith, M. C. et al. A Guide to Drug Therapy in Patients with Enteral Feeding Tubes: Dosage Form Selection and Administration Methods. *Hospital Pharmacy* Volume 39, Number 3, 2004.
3. BNF for Children – British National Formulary. London: British Medical Association and The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2016 -2017.
4. Brasil. Ministério da Saúde. GUIA PRÁTICO SOBRE A HANSENÍASE, Brasília, 2017.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Formulário Terapêutico Nacional 2010, 2 ed. Brasília:Ministério da Saúde, 2010.
6. Bruns, C. & Ober, M. Development and Preparation of Oral Suspensions for Paediatric Patients – a Challenge for Pharmacists. *Pharm Technol Hosp Pharm.* N 3(2): 113–119, 2018.
7. Brunton, L. L; Chabner, B.; Knollmann, B. Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica, 12 ed., Porto Alegre: AMGH, 2012.
8. Dapsona. Memento terapêutico Farmanguinhos/Fiocruz. Disponível em: <http://www2.far.fiocruz.br/farmanguinhos/images/stories/phocadownload/dapsona.pdf>. Acesso em 24/04/2021.
9. EBSEH. Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Tabela de Medicamentos de Uso Via Oral em Sonda. Disponível em: <http://www2.ebserh.gov.br/documents/147715/0/SITE+Tabela+de+Medicamentos+de+Uso+Via+Oral+em+Sonda+-+Revisao+++Final.pdf/4c2c07fa-f2ef-4c7b-a47b-33dbc146dcb0>. Acesso em 24/04/2021.
10. Ferreira, A. O. e Souza, G. F. Preparações orais líquidas, 3 ed., Ed. Pharmabooks, 2011.
11. World Health Organization (WHO). ATC/DDD INDEX https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=J04AB02, Acesso em 28/04/2021.

7. ENALAPRIL (MALEATO)

Classe Terapêutica

Agente anti-hipertensivo (Inibidor da Enzima conversora de Angiotensina – IECA)

Código ATC

C09BA02

7.1. APRESENTAÇÕES FARMACÊUTICAS MAGISTRAIS

7.1.1. ENALAPRIL 1mg/mL – Solução oral

Formulação

Enalapril (maleato)#.....	0,1 g
Glicerina.....	5 mL
Gel de CMC-Na 1%*.....	12,5 mL
Ácido cítrico anidro.....	0,19 g
Citrato de sódio di-hidratado.....	0,206 g
Água destilada.....	5 mL
Flavorizante de framboesa.....	qs (49prox.. 0,5 mL)
Solução de ácido cítrico 20%.....	qs pH 3,0-4,0
Xarope simples* qsp.....	100 mL

Notas:

Considerar fator de correção de teor e umidade no cálculo do insumo ativo.

- Ver formulação específica do gel de CMC no anexo I.

* Considerar a presença de benzoato de sódio na composição do gel de CMC e Xarope. Concentração máxima diária de benzoato de sódio na pediatria 0,01 – 0,2%. Em Neonatos, o benzoato de sódio pode provocar icterícia, assim a dose diária máxima de exposição nessa população é de 5 mg/kg/dia. Na pediatria, a concentração de metilparabeno não deve ultrapassar 0,1% da formulação.

** Em pacientes diabéticos ou com risco de efeitos gastrointestinais decorrentes da osmolaridade do xarope (ver nota*), utilizar a formulação do item 7.1.3.

Farmacotécnica

1. Pesar o enalapril (maleato), o ácido cítrico e o citrato de sódio e transferi-los para um cálice. Adicionar água destilada e solubilizar.
2. Adicionar ao passo anterior o gel de CMC 1% e homogeneizar bem.
3. Adicionar a glicerina e o xarope aos poucos, até próximo do volume final.
4. Adicionar o flavorizante e homogeneizar.
5. Ajustar o pH com solução de ácido cítrico anidro a 20% p/v para a faixa de 3,0-4,0, se necessário.

6. Ajustar o volume final com xarope simples.

7. Envasar e Rotular.

Aspectos farmacêuticos de estabilidade, conservação e armazenamento

pH de estabilidade: entre 3,0 e 4,0. A degradação do enalapril é pH dependente, a velocidade de decomposição aumenta consideravelmente em pH acima de 5.

Condições de armazenamento recomendadas: Sob refrigeração e ao abrigo da luz.

Embalagem recomendada: Frasco de vidro ou PET âmbar.

Estabilidade: Aproximadamente 90 dias sob refrigeração.

Advertência: Agitar bem antes de usar.

7.1.2. ENALAPRIL 10mg/mL – Solução oral

Formulação

Enalapril (maleato).....	1 g
Glicerina.....	5 mL
Gel de CMC-Na 1%*.....	15 mL
Ácido cítrico anidro.....	0,19 g
Citrato de sódio di-hidratado.....	0,206 g
Água destilada.....	10 mL
Flavorizante de framboesa.....	qs (50prox.. 0,5 mL)
Solução de ácido cítrico 20%.....	qs pH 3,0-4,0
Xarope simples* qsp.....	100 mL

Notas:

Ver Nota 7.1.1

Farmacotécnica

Idem item 7.1.1

Aspectos farmacêuticos de estabilidade, conservação e armazenamento:

Idem item 7.1.1

7.1.3. ENALAPRIL 1mg/mL e 10 mg/mL – Solução oral “Sugar Free”

Formulação

Enalapril	0,1-1 g
Glicerina.....	qs (<3 mL)
Gel de Carboximetilcelulose 1 %*.....	10 mL
Flavorizantedeframboesa.....	qs
Solução de ácido cítrico 20%.....	qs pH 3,0-4,0
Veículo para solução oral sugar free** qsp.....	100 mL

Notas:

- Indicado para pacientes diabéticos ou com restrição de açúcar e em pacientes suscetíveis a efeitos gastrointestinais secundários a osmolaridade da formulação do item 7.1.1 e 7.1.2.

- Ver no anexo I formulação específica do gel de CMC e veículo para solução oral sugar free (Adaptação ao Ora-Sweet-SF® (EUA), veículo utilizado no estudo de estabilidade do Enalapril em solução oral líquida extemporânea).

* Considerar a presença de benzoato de sódio na composição do gel de CMC. Concentração máxima diária de benzoato de sódio na pediatria 0,01 – 0,2%. Em Neonatos, o benzoato de sódio pode provocar icterícia, assim a dose diária máxima de exposição nessa população é de 5 mg/kg/dia. Na pediatria, a concentração de metilparabeno não deve ultrapassar 0,1% da formulação.

** Atenção: Para administração por sonda enteral, retirar o sorbitol da solução sugar free para redução da osmolaridade e efeitos gastrointestinais subsequentes. Não é necessário utilizar corretores de sabor. Se necessário, reduzir a viscosidade da formulação para melhor administração por sonda.

Farmacotécnica

1. Dispersar o enalapril em qs de glicerina e adicionar aos poucos a solução sugar free até completar a sua dissolução.
2. Adicionar ao passo anterior o gel de CMC 1% e homogeneizar bem.
3. Adicionar o flavorizante.
4. Ajustar o pH com solução de ácido cítrico anidro a 20% p/v para a faixa de 3,0-4,0, se necessário.
5. Ajustar o volume final com a solução sugar free.
6. Envasar e rotular.

Aspectos farmacêuticos de estabilidade, conservação e armazenamento:

pH de estabilidade: entre 3,0 a 4,0. A degradação do enalapril é pH dependente, a velocidade de decomposição aumenta consideravelmente em pH acima de 5.

Condições de armazenamento recomendadas: Sob refrigeração e ao abrigo da luz.

Embalagem recomendada: Frasco de vidro ou PET âmbar.

Estabilidade: Apesar do estudo demonstrar estabilidade de 60 dias, recomendamos o período de estabilidade de 30 dias sob refrigeração.

7.2. INFORMAÇÕES FARMACOTERAPÊUTICAS

7.2.1. Indicações terapêuticas

Tratamento de todos os graus de hipertensão arterial sistêmica, hipertensão renovascular, insuficiência cardíaca. Pode ser usado isoladamente, como terapia inicial ou simultaneamente com outros anti-hipertensivos (particularmente diuréticos).

7.2.2. Mecanismo de ação

O enalapril é um prófarmaco que, após sua absorção, é hidrolisado em enalaprilato, o qual promove seus efeitos através da inibição da enzima conversora da angiotensina (ECA), resultando na inibição da conversão da Angiotensina – I em Angiotensina – II do sistema renina-angiotensina-aldosterona, um potente peptídeo que aumenta a resistência vascular sistêmica. Secundariamente, o enalapril pode também bloquear a degradação de bradicinina, um potente vasopressor peptídico, via inibição da enzima cininase II.

7.2.3. Posologia

População	Indicação	Dose Usual diária (VO)	Posologia	Observações
Adultos	Hipertensão arterial sistêmica	10– 20 mg	1 vez ao dia	Dose máxima diária: 40mg/dia
	Hipertensão renovascular	5 – 20 mg	Dose dividida até 2 vezes ao dia.	Dose diária de manutenção: 20mg/dia
	Insuficiência cardíaca	2,5 mg – 20 mg	Dose dividida até 2 vezes ao dia.	Dose diária de manutenção: 20mg/dia

* A pressão arterial e a função renal nesses pacientes podem ser particularmente sensíveis à inibição da ECA, o tratamento deve ser iniciado com uma dose menor ou igual a 5 mg.
 * A terapia diurética deve ser descontinuada por 2 a 3 dias antes do início da terapia com maleato de enalapril. Se isso não for possível, a dose inicial de maleato de enalapril deve ser baixa (5 mg ou menos) para determinar o efeito inicial na pressão arterial.

Nota: Dose inicial de 2,5 mg com aumento gradual em um período de 2–4 semanas, de acordo com a presença de sinais ou sintomas residuais de insuficiência cardíaca.

Pediatria	Hipertensão arterial sistêmica Insuficiência cardíaca Proteinúria (nefrite)	<p>Neonatos: 0,01 mg/Kg/dose, a cada 24 horas, com aumento gradual na dose ou intervalo, conforme resposta, até dose máxima de 0.5 mg/kg/dia, dividido em até 3 vezes ao dia.</p> <p>1 mês a 11 anos: Dose inicial de 0,1 mg/kg/dose (dose inicial máxima de 5 mg), a cada 24 horas, e aumentar para 1 mg/kg/dose, se necessário, divididas em até 2 vezes ao dia.</p> <p>12 a 17 anos: Dose inicial: 2,5 mg, a cada 24 horas. Dose de manutenção: 10 a 20 mg, a cada 24 horas, divididas em até 2 vezes ao dia.</p> <p>Dose máxima diária: 40 mg (> 50kg)</p>		
-----------	---	--	--	--

Idosos	O efeito hipotensor pode ser menor em pacientes idosos, assim em alguns pacientes é necessário maior atenção em relação a dose para eficácia desejada. No entanto, recomenda-se avaliar a função renal, que pode diminuir com a idade, aumentando a concentração plasmática do enalapril.
Nefropatas	<p>Insuficiência renal</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dose inicial de 2,5 mg/dia e aumento gradual conforme necessidade, respeitando as doses máximas preconizadas de acordo com a depuração da creatinina endógena (DCE): - DCE 30 a 80 mL/min: 5 a 10 mg/dia - DCE inferior a 10 a 30 mL/min: 2,5 a 5mg/dia - DCE menor ou igual a 10 mL/min: 2,5 mg nos dias de diálise* <p><i>* O enalaprilato é dialisável. Nos dias em que o paciente não for submetido à diálise, a posologia deve ser ajustada de acordo com a resposta da pressão arterial.</i></p>
Insuficiência hepática	Não foram encontradas informações sobre ajuste de dose em pacientes hepatopatas nas literaturas técnicas consultadas. Porém, considerando que o enalapril é um pró-fármaco, é necessário monitoramento e avaliação do reajuste de dose em pacientes com comprometimento hepático.

7.2.4. Administração

7.2.4.1. Administração por via oral.

A absorção do maleato de enalapril não é afetada pela ingestão de alimentos, podendo ser administrado antes, durante ou após as refeições.

7.2.4.2. Administração por sonda enteral

- O Enalapril pode ser administrado por sonda enteral em pacientes impossibilitados de receber o medicamento por via oral, ou quando outras vias não são uma alternativa, porém devido ao pH de estabilidade da formulação do enalapril (pH < 4), a administração simultânea a nutrição enteral pode promover a precipitação das proteínas da fórmula enteral com conseqüente obstrução da sonda. Antes da administração, lavar a sonda com água estéril para evitar o contato do medicamento com resíduos dos componentes da nutrição enteral.
- Para reduzir efeitos gastrointestinais decorrentes da osmolaridade da forma farmacêutica líquida, recomenda-se a solução oral "Sugar Free" (7.1.2), sem sorbitol e sacarina na composição. Caso seja necessário reduzir a viscosidade, diluir o volume a ser administrado em 10-30 mL de água estéril.
- Não se recomenda a diluição de outros medicamentos na mesma solução devido à falta de informações na literatura sobre compatibilidade físico-química (interação farmacêutica). Recomenda-se que cada medicamento seja administrado separadamente e que seja realizada lavagem da sonda com água estéril (10-30 mL) entre as administrações, bem como no final do procedimento para evitar a permanência de resíduo de medicamentos na sonda.

7.2.5. Efeitos adversos

- Sistema nervoso central: Cefaléia, tontura, astenia, vertigem, anorexia, visão borrada, confusão mental, sonolência, parestesia.
- Sistema gastrointestinal: Náusea, constipação, dor abdominal, perda do paladar, pancreatite, hepatite (hepatocelular ou colestática).
- Sistema cardiovascular: Hipotensão, distúrbios do ritmo cardíaco, palpitação, angina pectoris, edema angioneurótico, fenômeno de Raynaud.
- Sistema respiratório: Tosse seca persistente (> 3 semanas), rinorreia, dispneia.
- Sistema renal e genitourinário: Disfunção renal com aumento de creatinina e oligúria.
- Sistema cutâneo: Erupções cutâneas, angioedema (face, lábios)
- Outros: Hiperpotassemia, hipoglicemia, neutropenia (risco maior em pacientes com insuficiência renal).

7.2.6. Contraindicações e Precauções

- Hipersensibilidade conhecida ao enalapril e outros inibidores da ECA, ou demais componentes da formulação.
- Contra-indicado em pacientes com história de angioedema hereditário ou idiopático, gravidez, lactação e em mulheres em idade fértil que desejam engravidar (ver 7.2.9), hipertensão renovascular com estenose bilateral ou em rim único ou transplantado com possibilidade de estenose na artéria renal anastomosada, neonatos e pacientes pediátricos com taxa de filtração glomerular < 30 mL/min/1,73 m².
- Uso com cautela (menor dose inicial possível) e monitoramento frequente em pacientes com hiponatremia, hipovolemia, redução da função renal, em uso concomitante com diurético e agentes hipotensores ou situações de risco para hipotensão, pacientes com elevação de enzimas hepáticas, doença vascular periférica, cardiomiopatia hipertrófica, estenose de artéria aórtica ou renal e insuficiência hepática
- Monitorar potássio sérico, especialmente se houver insuficiência renal.

7.2.7. Interações medicamentosas potenciais

Medicamentos, Fitoterápicos ou Nutrientes	Consequência Clínica
<p>Diuréticos poupadores de potássio Bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) Suplementos e alimentos ricos em potássio Substitutos de sal que contenham potássio.</p>	<p>Risco aumentado de hipercalemia, especialmente em pacientes desidratados, nefropatas, diabetes mellitus e idosos.</p>
<p>Anti-hipertensivos</p>	<p>Risco aumentado de hipotensão por efeito aditivo</p>

<p>Anti-inflamatórios não esteroidais (AINES)</p>	<p>Agentes anti-inflamatórios não esteroidais, incluindo os inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (inibidores da COX-2), podem reduzir a eficácia do enalapril e em pacientes com disfunção renal (ex.: pacientes idosos, hipovolêmicos, em uso de diuréticos), a coadministração pode agravar a deterioração da função renal, incluindo possível falência renal aguda.</p>
<p>Antidiabéticos orais e insulina</p>	<p>Pacientes diabéticos tratados com agentes antidiabéticos orais ou insulina que estiverem iniciando tratamento com um inibidor da ECA devem ser orientados a monitorar rigorosamente a hipoglicemia, particularmente durante o primeiro mês de uso combinado</p>
<p>Lítio</p>	<p>Redução da depuração do lítio, portanto os níveis séricos de lítio devem ser monitorados cuidadosamente quando em uso concomitante com o enalapril.</p>

7.2.8. Alterações de exames laboratoriais

Hipercalemia, hiponatremia, aumento transitório dos níveis da uréia sanguínea e creatinina sérica. Elevações de transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubina sérica. Foram relatados alguns casos de alterações hematológicas (neutropenia, trombocitopenia e agranulocitose).

7.2.9. Risco na gestação e lactação

Gestação: Categoria C (primeiro trimestre) e D (segundo e terceiro trimestres)

- O uso de enalapril durante a gravidez é contraindicado devido ao efeito teratogênico. Além de potencial má-formação no primeiro trimestre, os IECA podem causar lesão ou morte no feto em qualquer trimestre da gravidez.

Lactação: Não recomendado durante a lactação devido ao risco de hipotensão.

7.3. ORIENTAÇÕES FARMACÊUTICAS AO PACIENTE OU CUIDADOR

- Orientar para evitar medicamentos que aumentem os níveis de potássio sérico, como os diuréticos inibidores de potássio, suplementos que contenham potássio ou substitutos de sal contendo potássio, sem conhecimento do médico.
- Orientar para evitar o uso de agentes anti-inflamatórios como automedicação, pois o enalapril pode ter sua eficácia prejudicada.
- Alertar que o medicamento pode causar tosse seca persistente, sendo esse um efeito adverso comum, recorrer ao médico prescritor.
- Alertar para recorrer a atendimento médico caso surjam edema de face, transtorno para respirar ou deglutir e rouquidão.
- Em caso de esquecimento de uma dose, usar assim que lembrar. Se estiver perto do horário da

próxima dose, desconsiderar a dose anterior, esperar e usar no horário. Nunca administrar duas doses juntas.

- Orientar para conservar o medicamento sob refrigeração e ao abrigo da luz.

7.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Allen Jr, L. V. Stability of alprazolam, chloroquine phosphate, cisapride, enalapril maleate, and hydralazine hydrochloride in extemporaneously compounded oral liquids. *Am. J. Health Sys Pharm*, 15;55 (18):1915-1920, 1998.
2. BNF for Children – British National Formulary. London: British Medical Association and The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2016 -2017.
3. Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais. Formulário Magistral Anfarmag, 1 ed., São Paulo, 2018.
4. Brasil. Ministério da Saude. Formulário Terapêutico Nacional 2010, 2 ed. Brasília:Ministério da Saúde, 2010.
5. Beckwith, M. C. et al. A Guide to Drug Therapy in Patients with Enteral Feeding Tubes: Dosage Form Selection and Administration Methods. *Hospital Pharmacy Volume 39, Number 3*, 2004.
6. BNF 73 – British National Formulary. London: British Medical Association and The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2017.
7. Bruns, C. & Ober, M. Development and Preparation of Oral Suspensions for Paediatric Patients – a Challenge for Pharmacists. *Pharm Technol Hosp Pharm*. N 3(2): 113–119, 2018.
8. Brunton, L. L.; Chabner, B.; Knollmann, B. Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica, 12 ed., Porto Alegre: AMGH, 2012.
9. Enalapril In: Drugs.com [Internet]. <https://www.drugs.com/drug-interactions/enalapril-index.html> (Acesso em 24/04/2021).
10. Ferreira, A. O. e Souza, G. F. Preparações orais líquidas, 3 ed., Ed. Pharmabooks, 2011.
11. Lima, G. e Negrini, N. M. M. Assistência farmacêutica na administração de medicamentos via sonda: escolha da forma farmacêutica adequada. *Einsten*,7 (1 Pt 1):9-17, 2009.
12. Renitec® (Enalapril Maleato). Informação técnica Laboratório Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda [Internet]. <https://www.bulas.med.br/p/bulas-de-medicamentos/bula/3451/renitec.htm>. Acesso em 24/04/2021.

8. ESPIRONOLACTONA

Classe Terapêutica

Agente anti-hipertensivo, diurético poupador de potássio.

Código ATC

C03DA01

8.1. APRESENTAÇÕES FARMACÊUTICAS MAGISTRAIS

8.1.1. ESPIRONOLACTONA 5mg/mL – Suspensão oral

Formulação

Espironolactona#.....	0,5 g
Neo-heperidina di-hidrochalcona ou Esteviosídeo.....	0,1 g
Sacarina sódica.....	0,05 g
Suspensão de goma xantana 5% (recém preparada)	0,4 g
Benzoato de sódio	0,2 g
EDTA dissódico.....	0,1 g
Flavorizante de Tutti-frutti**.....	qs (prox.. 0,5 mL)
Flavorizante de Marshmallow**.....	qs (prox.. 1 mL)
Xarope simples qsp***.....	100 mL
Solução de ácido cítrico 20% (p/v).....	qs pH 4,5-5

Notas:

Considerar fator de correção de teor e umidade no cálculo do insumo ativo.

* Concentração máxima diária de benzoato de sódio na pediatria 0,01 – 0,2%. Em Neonatos, o benzoato de sódio pode provocar icterícia, assim recomenda-se dose diária máxima de 5 mg/kg/dia.

**Pode ser substituído por outros flavorizantes.

*** Em pacientes diabéticos ou com risco de efeitos gastrointestinais

Farmacotécnica

1. Pesar a neo-hesperidina (ou esteviosídeo), sacarina sódica, benzoato de sódio e EDTA dissódico e transferi-los para um cálice. Adicionar cerca de 90 mL de xarope simples e agitar até completa solubilização.
2. Adicionar ao passo anterior a suspensão de goma xantana e agitar bem.
3. Levigar em um gral a espironolactona com a solução obtida no passo 2 até formação de uma pasta lisa.
4. Adicionar os flavorizantes e homogeneizar.
5. Ajustar o pH com solução de ácido cítrico anidro a 20% p/v para a faixa de 4.5, se necessário.

6. 6. Ajustar o volume final com xarope simples. Homogeneizar.

7. 7. Envasar e Rotular.

Aspectos farmacêuticos de estabilidade, conservação e armazenamento:

pH de estabilidade: entre 3,0 a 4,0. A degradação do enalapril é pH dependente, a velocidade de decomposição aumenta consideravelmente em pH acima de 5.

Condições de armazenamento recomendadas: Sob refrigeração e ao abrigo da luz.

Embalagem recomendada: Frasco de vidro ou PET âmbar.

Estabilidade: Apesar do estudo demonstrar estabilidade de 60 dias, recomendamos o período de estabilidade de 30 dias sob refrigeração.

8.1.2. ESPIRONOLACTONA 25mg/mL – Suspensão oral

Formulação

EEspironolactona.....	2,5 g
Neo-heperidinadi-hidrochalconaouEsteviosídeo.....	0,1 g
Sacarina sódica.....	0,05 g
Suspensão de goma xantana 10% (recém preparada)	0,4 g
Benzoato de sódio	0,2 g
EDTA dissódico.....	0,1 g
Bissulfito de sódio.....	0,1 g
Flavorizante de Tutti-frutti**.....	qs (prox.. 0,5 mL)
Flavorizante de Marshmallow**.....	qs (prox.. 1 mL)
Xarope simples qsp.....	100 mL
Solução de ácido cítrico 20% (p/v).....	qs pH 4,5-5

Nota: Idem 8.1.1

Farmacotécnica

1. Pesar a neo-hesperidina (ou esteviosídeo), sacarina sódica, benzoato de sódio, EDTA dissódico e bissulfito de sódio e transferi-los para um cálice. Adicionar cerca de 90 mL de xarope simples e agitar até completa solubilização.
2. Adicionar ao passo anterior a suspensão de goma xantana 5% (para item 8.1.1) ou 10% (para item 8.1.2). Agitar bem.
3. Levigar em um gral a espirolactona com a solução obtida no passo 2 até formação de uma pasta lisa.
4. Adicionar os flavorizantes e homogeneizar.

5. Ajustar o pH com solução de ácido cítrico anidro a 20% p/v para a faixa de 4,5, se necessário.
6. Ajustar o volume final com xarope simples. Homogeneizar.
7. Envasar e Rotular.

Aspectos farmacêuticos de estabilidade, conservação e armazenamento:

Idem 8.1.1.

8.1.3. ESPIRONOLACTONA 5 mg/mL– Suspensão oral Sugar Free

Formulação

Espironolactona#.....	0,5 g
Neo-heperidina di-hidrochalcona ou Esteviosídeo.....	0,1 g
Sacarina sódica.....	0,05 g
Suspensão de goma xantana 5% (recém preparada) *	0,4 g
Gel de Glucomannan1%.....	qs
Benzoato de sódio	0,2 g
EDTA dissódico.....	0,1 g
Bissulfito de sódio.....	0,1 g
Flavorizante de Tutti-frutti**.....	qs (prox.. 0,5 mL)
Flavorizante de Marshmallow**.....	qs (prox.. 1 mL)
Água purificada qsp.....	100 mL
Solução de ácido cítrico 20% (p/v).....	qs pH 4,5-5

Notas:

Considerar fator de correção de teor e umidade no cálculo do insumo ativo.

- Indicado para pacientes diabéticos ou com restrição de açúcar e em pacientes suscetíveis a efeitos gastrointestinais secundários a osmolaridade da formulação do item 8.1.1 e 8.1.2

- Ver formulação da suspensão de goma xantana e gel de glucomanum no anexo I..

* Concentração máxima diária de benzoato de sódio na pediatria 0,01 – 0,2%. Em Neonatos, o benzoato de sódio pode provocar icterícia, assim recomenda-se dose diária máxima de 5 mg/kg/dia.

**Pode ser substituído por outros flavorizantes.

Atenção: Fórmula líquida preferencial para uso por sonda enteral devido a osmolaridade inferior ao xarope. Não é necessário utilizar flavorizantes e corretores de sabor. Acrescentar 0,2 g de prox. sulfato de sódio para evitar obstrução da sonda.

8.1.4. ESPIRONOLACTONA 25 mg/mL – Suspensão oral Sugar Free**Formulação**

Espironolactona.....	2,5 g
Neo-heperidina di-hidrochalcona ou Esteviosídeo.....	0,1 g
Sacarina sódica.....	0,05 g
Suspensão de goma xantana 5% (recém preparada) *	0,4 g
Gel de Glucomannan1%.....	qs
Benzoato de sódio	0,2 g
EDTA dissódico.....	0,1 g
Bissulfito de sódio.....	0,1 g
Flavorizante de Tutti-frutti**.....	qs (prox.. 0,5 mL)
Flavorizante de Marshmallow**.....	qs (prox.. 1 mL)
Água purificada qsp.....	100 mL
Solução de ácido cítrico 20% (p/v).....	qs pH 4,5-5

Ver Nota 8.1.3.

Farmacotécnica

1. Pesar a neo-hesperidina (ou esteviosídeo), sacarina sódica, benzoato de sódio, EDTA dissódico e bissulfito de sódio e transferi-los para um cálice. Adicionar cerca de 85 mL de água e agitar até completa solubilização.
2. Adicionar ao passo anterior a suspensão de goma xantana 5% (para item 8.1.3) ou 10% (para item 8.1.4). Agitar bem.
3. Levigar em um gral a espironolactona com a solução obtida no passo 2 até formação de uma pasta lisa.
4. Adicionar os flavorizantes e homogeneizar.
5. Ajustar o pH com solução de ácido cítrico anidro a 20% p/v para a faixa de 4.5, se necessário.
6. Ajustar a viscosidade com qs de gel de glucomannan, caso seja necessário.
7. Ajustar o volume final com água destilada. Homogeneizar.
8. Envasar e Rotular.

Aspectos farmacêuticos de estabilidade, conservação e armazenamento

pH de estabilidade: ótima estabilidade em 4,5.

Condições de armazenamento recomendadas: Sob refrigeração e ao abrigo da luz.

Embalagem recomendada: Frasco de vidro âmbar.

Estabilidade: Aproximadamente 30 dias sob refrigeração.

Advertência: Agite bem antes de usar.

8.2. INFORMAÇÕES FARMACOTERAPÊUTICAS

8.2.1. Indicações terapêuticas

Hipertensão essencial, distúrbios edematosos (edema e ascite da insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática e síndrome nefrótica), terapia auxiliar na hipertensão maligna, diagnóstico e tratamento de hiperaldosteronismo primário, tratamento hipopotassemia e hipomagnesemia induzida por diuréticos.

8.2.2. Mecanismo de ação

A espironolactona é um antagonista farmacológico específico da aldosterona, atuando principalmente no local de troca de íons sódio-potássio dependente de aldosterona, localizado no túbulo contornado distal do rim. A espironolactona causa aumento das quantidades de sódio e água a serem excretados, enquanto o potássio é retido, o que o torna um agente natriurético poupador de potássio.

8.2.3. Posologia

População	Indicação	Dose Usual diária (VO)	Posologia	Observações
Adultos	Hipertensão essencial (terapia adjuvante)	25-100 mg/dia	1-2 vezes/dia	<i>Em casos resistentes ou graves a dose pode ser titulada em intervalos de 2 semanas até dose máxima diária 200mg/dia.</i>
	Hipertensão Maligna (terapia auxiliar e em caso de excesso de secreção de aldosterona, hipopotassemia e alcalose metabólica).	Dose inicial: 100 mg/dia	1-2 vezes/dia	<i>O tratamento deve ser mantido por no mínimo 2 semanas para garantir uma resposta adequada do tratamento.</i> <i>Dose aumentada quando necessário em intervalos de duas semanas para até 400 mg/dia.</i>
	Distúrbios edematosos: <ul style="list-style-type: none"> Insuficiência cardíaca congestiva moderada a grave. Edema ou ascite em cirrose hepática e síndrome nefrótica. 			<ul style="list-style-type: none"> Dose inicial diária de 100 mg, em associação com IECA e outros diuréticos, administrada a cada 24 horas ou dividida a cada 12 horas. A dose de manutenção pode variar entre 25 mg a 200 mg ao dia, titulado conforme resposta individual. Dose máxima diária: 200 mg. Dose inicial diária de 100 mg, administrada a cada 24 horas ou dividida a cada 12 horas. A dose de manutenção pode variar entre 25 mg e 200 mg ao dia, titulado conforme resposta individual. Dose máxima diária: 400 mg (edema resistente).

Adultos	<p>Distúrbios edematosos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiência cardíaca congestiva moderada a grave. • Edema ou ascite em cirrose hepática e síndrome nefrótica. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dose inicial diária de 100 mg, em associação com IECA e outros diuréticos, administrada a cada 24 horas ou dividida a cada 12 horas. A dose de manutenção pode variar entre 25 mg a 200 mg ao dia, titulado conforme resposta individual. Dose máxima diária: 200 mg. • Dose inicial diária de 100 mg, administrada a cada 24 horas ou dividida a cada 12 horas. A dose de manutenção pode variar entre 25 mg e 200 mg ao dia, titulado conforme resposta individual. Dose máxima diária: 400 mg (edema resistente). 		
	<p>Diagnóstico de hiperaldosteronismo primário.</p> <p>Tratamento de hiperaldosteronismo primário</p>	<p>400 mg/dia, por via oral, por 4 dias (teste de curto prazo).</p> <p>100 a 400 mg/dia, por via oral, como preparação para cirurgia.</p> <p><i>*Para pacientes considerados não aptos para a cirurgia, empregar o fármaco como terapia de manutenção, com o uso da menor dose possível.</i></p>		
	<p>Tratamento da hipopotassemia e/ou hipomagnesemia induzida por diuréticos.</p>	<p>25 a 100 mg/dia</p>	<p>1vez/dia</p>	<p>Terapia instituída quando suplementos orais de potássio e/ou magnésio forem considerados inadequados.</p>
Pediatria	<p>Distúrbios edematosos (Insuficiência cardíaca, ascite, síndrome nefrótica)</p> <p>Redução da hipocalemia induzida por diuréticos ou anfotericina.</p>	<p>Neonatos: Dose inicial 1-2 mg/kg, a cada 24 horas ou dividida a cada 12 horas. Titular a dose até no máximo 7 mg/kg a cada 24 horas (ascite resistente).</p> <p>1 mês a 11 anos: Dose inicial 1 a 3 mg/kg, a cada 24 horas ou dividida a cada 12 horas. Titular a dose até no máximo 9 mg/kg a cada 24 horas (ascite resistente).</p> <p>12 anos a 17 anos: Dose inicial 50 a 100 mg, a cada 24 horas ou dividida a cada 12 horas. Titular a dose até no máximo 9 mg/kg a cada 24 horas (ascite resistente). Dose máxima: 400 mg</p>		
Idosos	<p>Para todas as indicações recomenda-se a dose de 25 mg/dia, por via oral, em dose única ou fracionada (após café da manhã e ao almoço) com titulação da dose a cada 5 dias, conforme resposta e tolerabilidade.</p>			

<p>Nefropatas</p>	<p>Insuficiência renal: DCE de 31 a 50 mL/minuto: Dose inicial para 12,5 mg uma vez ao dia. DCE < 30 mL/minuto: não recomendável. <i>*O uso de espironolactona é contraindicado na insuficiência renal aguda ou comprometimento severo da da função renal.</i></p>
<p>Insuficiência hepática</p>	<p>Uso com cautela, iniciar com a menor dose possível e titular conforme resposta e tolerabilidade do paciente. Realizar monitoramento frequente.</p>

8.2.4. Administração

8.2.4.1. Administração por via oral.

- Administrar com alimentos para aumentar a absorção e evitar desconfortos gastrointestinais.

8.2.4.2. Administração por sonda enteral

- A espironolactona pode ser administrada por sonda enteral em pacientes impossibilitados de receber o medicamento por via oral, ou quando outras vias não são uma alternativa. A administração pode ser simultânea à nutrição enteral para otimizar a sua biodisponibilidade e minimizar possíveis efeitos gastrointestinais (garantir que o pH da formulação esteja acima de 4,5 para evitar a precipitação das proteínas presentes na nutrição enteral).
- Para reduzir efeitos gastrointestinais decorrentes da osmolaridade da forma farmacêutica líquida, recomenda-se a solução oral “Sugar Free” (8.1.3 ou 8.1.4), sem xarope e edulcorantes na composição. No momento da administração, caso seja necessário, reduzir a viscosidade da formulação, diluindo o volume a ser administrado em > 30 ml de água estéril.
- Não se recomenda a diluição de outros medicamentos na mesma solução devido à falta de informações na literatura sobre compatibilidade físico-química (interação farmacêutica). Em caso de administração de medicamentos no mesmo horário, recomenda-se que cada medicamento seja administrado separadamente e que seja realizada lavagem da sonda com água estéril (10-30 mL) entre as administrações, bem como no final do procedimento para evitar a permanência de resíduo de medicamentos na sonda.

8.2.5. Efeitos adversos

- Sistema nervoso central: Cefaleia, confusão mental, letargia, sonolência.
- Sistema gastrointestinal: Diarreia, náusea, vômitos, dor estomacal, hemorragia gástrica, distúrbios hepatobiliares, função hepática anormal.
- Sistema renal e genitourinário: insuficiência renal aguda.
- Sistema musculoesquelético: câibras nas pernas.

- Sistema cutâneo: Exantema, prurido, alopecia, prolapso e.
- Sistema hematológico: leucopenia (incluindo agranulocitose), trombocitopenia.
- Sistema endócrino: Ginecomastia em homens (descontinuação), impotência, irregularidades menstruais.
- Outros: distúrbios eletrolíticos e hiperpotassemia.
- Superdose aguda: náusea, vômitos, diarreia, sonolência, confusão mental, erupção cutânea maculopapular ou eritematosa. Podem ocorrer desequilíbrios eletrolíticos e desidratação.

8.2.6. Contraindicações e Precauções

- Uso contra-indicado em casos de hipersensibilidade a espironolactona, distúrbios eletrolíticos como hiperpotassemia e hiponatremia, anúria e insuficiência renal aguda ou redução significativa da função renal, Doença de Addison e uso concomitante de eplerenona.
- Uso com cautela e monitoramento em idosos e nos casos de diabetes, nefropatia diabética, insuficiência hepática, insuficiência renal leve a moderada.
- Evitar o uso em pacientes com porfiria.
- Evitar suplementos de potássio e dieta rica em potássio (em pacientes com o potássio sérico > 3.5 mEq/L) ou medicamentos que elevem os níveis do potássio plasmático.
- Avaliação periódica dos eletrólitos sanguíneos em relação à hiperpotassemia, hiponatremia e hipocloremia, creatinina e elevação da ureia sérica, especialmente em pacientes idosos e/ou com distúrbios preexistentes da função renal ou hepática.

8.2.7. Interações medicamentosas potenciais

Medicamentos, Fitoterápicos ou Nutrientes	Consequência Clínica
<p>Diuréticos poupadores de potássio Bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) Inibidores da ECA (enzima conversora de angiotensina) Bloqueadores da aldosterona/diuréticos poupadores de potássio. Suplementos e alimentos ricos em potássio Heparina e heparina de baixo peso molecular</p>	<p>Risco aumentado de hiperpotassemia, especialmente em pacientes desidratados, nefropatas, diabéticos, insuficiência cardíaca, idosos ou em uso de anti-inflamatórios não esteroidais.</p>
<p>Anti-hipertensivos Diuréticos</p>	<p>Efeito aditivo quando administrada concomitantemente com outros diuréticos e anti-hipertensivos. Avaliar reajuste da dose dos anti-hipertensivos quando espironolactona for incluída no tratamento.</p>

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINES)	Risco aumentado de dano renal principalmente em pacientes com dieta restritiva de sal e desidratados. Redução da eficácia natriurética da espironolactona.
Alcaçuz	Redução da eficácia natriurética da espironolactona.
Arginina Digoxina	Possibilidade da intensidade do efeito aumentado pela espironolactona.
Sotalol	Sotalol pode ter o risco de cardiotoxicidade aumentado por diuréticos. Monitorar sinais e sintomas específicos.

8.2.8. Alterações de exames laboratoriais

Hiperpotassemia, hiponatremia e uma possível elevação transitória da ureia sérica especialmente em pacientes idosos e/ou com distúrbios preexistentes da função renal ou hepática. Acidose metabólica hiperclorêmica reversível, usualmente em associação com hiperpotassemia.

8.2.9. Risco na gestação e lactação

Gestação: Categoria C

Lactação: A canrenona, principal metabólito ativo da espironolactona, é excretado no leite materno e devido ao desconhecido potencial para eventos adversos sobre o lactante, deve-se considerar risco/benefício para mãe e lactente.

8.3. ORIENTAÇÕES FARMACÊUTICAS AO PACIENTE OU CUIDADOR

- Orientar para utilizar o medicamento juntamente com alimentos para aumentar a absorção e evitar desconfortos gastrointestinais.
- Orientar para evitar suplementos que contenham potássio ou substitutos de sal contendo potássio, sem conhecimento do médico, devido ao risco de hiperpotassemia.
- Orientar para consumo moderado de alimentos ricos em potássio (ex. vegetais com folhas de coloração verde escura, banana, etc) ou seguir rigorosamente dieta restritiva instituída pelo médico ou nutricionista.
- Evitar o consumo de alcaçuz.
- Orientar para evitar o uso de agentes anti-inflamatórios como automedicação, sem conhecimento do médico.
- Em caso de esquecimento de uma dose, usar assim que lembrar. Se estiver perto do horário da próxima dose, desconsiderar a dose anterior, esperar e usar no horário. Nunca administrar

duas doses juntas.

- Orientar para conservar o medicamento sob refrigeração e ao abrigo da luz

8.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aldactone® (Espironolactona). Informação técnica Laboratório Pfizer [Internet]. Disponível em: <https://www.pfizer.com.br/bulas/aldactone>. Acesso em 30/04/2021.
2. Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais. Formulário Magistral Anfarmag, 1 ed., São Paulo, 2018.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Formulário Terapêutico Nacional 2010, 2 ed. Brasília:Ministério da Saúde, 2010.
4. Beckwith, M. C. et al. A Guide to Drug Therapy in Patients with Enteral Feeding Tubes: Dosage Form Selection and Administration Methods. Hospital Pharmacy Volume 39, Number 3, 2004.
5. BNF for Children – British National Formulary. London: British Medical Association and The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2016 -2017.
6. BNF 73 – British National Formulary. London: British Medical Association and The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2017.
7. Bruns, C. & Ober, M. Development and Preparation of Oral Suspensions for Paediatric Patients – a Challenge for Pharmacists. Pharm Technol Hosp Pharm. N 3(2): 113–119, 2018.
8. Brunton, L. L; Chabner, B.; Knollmann, B. Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica, 12 ed., Porto Alegre: AMGH, 2012.
9. Espironolactona In: Drugs.com [Internet]. <https://www.drugs.com/drug-interactions/spironolactone-index.html> (Acesso em 24/04/2021).
10. Ferreira, A. O. e Souza, G. F. Preparações orais líquidas, 3 ed., Ed. Pharmabooks, 2011.
11. Graves, R.A et al. Stability of spironolactone oral prox. íon in PCCA base, suspendit. Int J Pharm Compd 2017; 21:334–338.
12. Malagoli, B. G. Manual para Melhoria das Práticas Assistenciais em Farmácia Hospitalar– Hospital Risoleta Tolentino Neves, Belo Horizonte: UFMG, 2009.
13. World Health Organization (WHO). ATC/DDD INDEX. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=C03DA&showdescription=no. Acesso em 30/04/2021.

9. ETAMBUTOL

Classe Terapêutica

Agente tuberculostático

Código ATC

J04AK02

9.1. APRESENTAÇÕES FARMACÊUTICAS MAGISTRAIS

9.1.1. ETAMBUTOL 10 mg/mL – Solução oral Sugar free

Formulação

Etambutol#.....	10 g
Goma xantana.....	0,05 g
Glicerina bidestilada.....	10 mL
Ácido cítrico monoidratado.....	1,5 g
Citrato de sódio dihidratado.....	2 g
Sorbato de potássio.....	0,1 g
Sacarina sódica.....	0,1 g
Metilparabeno**.....	0,1 g
Flavorizante de cereja***.....	qs (0,3 a 0,5 mL)
Sorbitol 70%.....	25 mL
Água destilada qsp.....	100 mL

Notas:

Considerar fator de correção de teor e umidade no cálculo do insumo ativo

Fórmula indicada em pacientes diabéticos ou com restrição de açúcar.

** Metilparabeno não deve ultrapassar 0,1% da formulação para crianças > 2 anos (Crianças < 2 anos a exposição diária permitida não foi determinada). Dose diária aceitável de Sorbato de potássio na pediatria é de 3 mg/Kg.

*** Pode ser substituído por outros flavorizantes.

Farmacotécnica

1. Triturar o etambutol, ácido cítrico, citrato de sódio, sorbato de potássio e sacarina. Levigar com de glicerina, acrescentar qs de água e solubilizar.
2. Polvilhe a goma xantana com água e agite até completa dispersão.
3. Em seguida, adicionar a mistura do passo 2, aos poucos e sob agitação, sobre a mistura obtida no passo 1.
4. Adicionar flavorizante e homogeneizar.

5. Ajustar o pH para a faixa de 3,5-5,5.
6. Ajustar o volume final com água destilada, se necessário. Homogeneizar.
7. Envasar e Rotular.

Aspectos farmacêuticos de estabilidade, conservação e armazenamento

pH de estabilidade: entre 3,5-5,5.

Condições de armazenamento recomendadas: Sob refrigeração e ao abrigo da luz.

Embalagem recomendada: Frasco de vidro ou PET âmbar.

Estabilidade: Aproximadamente 60 dias sob refrigeração.

9.1.2. ETAMBUTOL 100 mg/mL – Suspensão oral

Formulação

Etambutol.....	10 g
Goma xantana.....	0,05 g
Glicerina bidestilada.....	10 mL
Ácido cítrico monoidratado.....	1,5 g
Citrato de sódio dihidratado.....	2 g
Sorbato de potássio.....	0,1 g
Sacarina sódica.....	0,1 g
Metilparabeno**.....	0,1 g
Flavorizante de cereja***.....	qs (0,3 a 0,5 mL)
Sorbitol 70%.....	25 mL
Água destilada qsp.....	100 mL

Ver Nota item 9.1.1

Farmacotécnica

Ver item 9.1.1

Aspectos farmacêuticos de estabilidade, conservação e armazenamento

Ver item 9.1.1

9.2. INFORMAÇÕES FARMACOTERAPÊUTICAS

9.2.1. Indicações terapêuticas

O etambutol é um agente de primeira escolha no tratamento da tuberculose pulmonar e extrapulmonar, meningoencefálica e osteoarticular, associado a outros fármacos.

9.2.2. Mecanismo de ação

A atividade tuberculostática do etambutol resulta da inibição da parede celular micobacteriana. Este fármaco inibe a enzima arabinil transferase III, interrompendo dessa forma a transferência da arabinose para biossíntese da arabinogalactana, com consequente alteração da estrutura da parede celular.

6.2.3. Posologia

População	Indicação	Esquema posológico (VO)
Adultos	Tuberculose pulmonar e extrapulmonar	<p>Casos novos de tuberculose ou retratamento (recidiva e reingresso após abandono que apresentem doença ativa) em adultos e adolescentes acima de 10 anos:</p> <p>Fase inicial (2 meses) 15 mg/kg em dose única a cada 24 horas⁵ OU 2 20 a 35 kg – 550 mg em dose única a cada 24 horas 36 a 50 kg – 825 mg 51 a 70 kg – 1100 mg Acima de 70 kg – 1375 mg</p> <p><i>*Em associação com rifampicina, isoniazida e pirazinamida (esquema básico).</i></p>
Adultos	Tuberculose meningoencefálica e osteoarticular	<p>Casos novos e retratamento (recidiva e reingresso após abandono) que apresentem doença ativa meningoencefálica e óssea em adultos e adolescentes acima de 10 anos</p> <p>Fase inicial (2 meses) 15 mg/kg em dose única a cada 24 horas⁵ OU 2 20 a 35 kg – 550 mg em dose única a cada 24 horas 36 a 50 kg – 825 mg 51 a 70 kg – 1100 mg Acima de 70 kg – 1375 mg</p> <p><i>*Em associação com rifampicina, isoniazida e pirazinamida (esquema básico).</i></p>
Pediatria	<p>Fase inicial (2 meses): Crianças com mais de seis anos de idade: Até 25 kg – dose diária de 25 mg/kg/dia Entre 25 e 35 kg – dose diária de 600 mg/dia.</p>	
Idosos	<p>Na literatura consultada não há especificação de reajuste de dose nessa população.</p>	

<p>Nefropatas</p>	<p>Em adultos: Se DCE < 30 mL/minuto – Dose diária de 15–25 mg/kg (dose máx. 2.5 g), 3 vezes por semana.</p> <p>Em crianças: Se DCE < 30 mL/minuto /1.73 m² – Dose diária de 15–25 mg/kg (dose máx. 2.5 g), 3 vezes por semana.</p> <p><i>*DCE < 30 mL/minuto, recomenda-se monitoramento da concentração plasmática do Etambutol.</i></p>
<p>Hepatopatas</p>	<p>Na literatura consultada não há especificação de reajuste de dose nessa população.</p>

9.2.4. Administração

9.2.4.1. Administração por via oral.

A dose diária não deve ser fracionada, a mesma deve ser administrada em dose única, preferencialmente pela manhã juntamente com os outros medicamentos para tuberculose. Na ocorrência de distúrbios gastrointestinais, o etambutol pode ser administrado com alimentos.

9.2.4.2. Administração por sonda enteral

Não há estudos garantindo a segurança da administração por essa via.

9.2.5. Efeitos adversos

- Sistema nervoso: Neurite óptica, perda da acuidade visual, neurite periférica, cefaleia, confusão mental, parestesia nos dedos.
- Sistema gastrointestinal: desconforto ou dor abdominal.
- Sistema cutâneo: Exantema, prurido e urticária
- Outros: Hiperuricemia e desencadeamento de gota, trombocitopenia.

9.2.6. Contraindicações e Precauções

- Contraindicado no caso de hipersensibilidade conhecida ao etambutol e demais componentes da formulação.
- Contraindicado na neurite óptica, indivíduos com distúrbios visuais ou em populações com dificuldade em relatar alterações visuais, como idosos e menores de 6 anos de idade.
- O etambutol nunca deve ser utilizado de forma isolada.
- Uso com cautela nos casos de insuficiência renal, idosos, lactação e crianças abaixo de 13 anos.

- Recomenda-se a realização de exame oftalmológico antes e durante o tratamento, principalmente em grupos de maior risco como crianças e pacientes nefropatas.

9.2.7. Interações medicamentosas potenciais

Medicamentos, Fitoterápicos ou Nutrientes	Consequência Clínica
Antiácidos contendo compostos de alumínio e bicarbonato de sódio	Redução da biodisponibilidade do Etambutol. Administrar com intervalo de pelo menos 4 horas
BCG	Etambutol pode diminuir a efetividade da vacina BCG.
Dapsona Estatinas Isoniazida Nitrofurantoína	Risco aumentado de neuropatia periférica, principalmente em pacientes diabéticos e acima de 60 anos.

9.2.9. Alterações de exames laboratoriais

Aumento nos níveis plasmáticos de ácido úrico e trombocitopenia

9.2.10. Risco na gestação e lactação

Gestação: Categoria B

Lactação: Seguro durante amamentação.

9.3. ORIENTAÇÕES FARMACÊUTICAS AO PACIENTE OU CUIDADOR

- Orientar que o etambutol pode ser tomado junto com alimento para diminuir a irritação gástrica e sempre com os outros medicamentos para tuberculose. Também reforçar que a dose diária nunca deve ser fracionada.
- Alertar para notificar imediatamente o médico ao perceber qualquer distúrbio ou alteração visual.
- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses, sob risco de desenvolvimento de resistência bacteriana.
- Orientar para não utilizar nenhum medicamento sem conhecimento médico durante tratamento com etambutol.
- Evitar o consumo de bebidas alcoólicas durante tratamento com etambutol.
- Se estiver perto do horário da próxima dose, desconsiderar a dose anterior, esperar e usar no horário. Nunca administrar duas doses juntas. Os pacientes devem ser orientados a informar ao médico o esquecimento de duas ou mais doses.

- Orientar para conservar o medicamento na forma líquida sob refrigeração e ao abrigo da luz.

9.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Allen, L. V. Ethambutol hydrochloride Compounded Oral Suspension USP (100 mg/mL). *Us Pharm.* 42 (8):48-49, 2017.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Formulário Terapêutico Nacional 2010, 2 ed. Brasília:Ministério da Saúde, 2010.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
4. Beckwith, M. C. et al. A Guide to Drug Therapy in Patients with Enteral Feeding Tubes: Dosage Form Selection and Administration Methods. *Hospital Pharmacy* Volume 39, Number 3, 2004.
5. BNF 73 – British National Formulary. London: British Medical Association and The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2017.
6. Bruns, C. & Ober, M. Development and Preparation of Oral Suspensions for Paediatric Patients – a Challenge for Pharmacists. *Pharm Technol Hosp Pharm.* N 3(2): 113–119, 2018.
7. Brunton, L. L.; Chabner, B.; Knollmann, B. Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica, 12 ed., Porto Alegre: AMGH, 2012.
8. EBSEH. Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Tabela de Medicamentos de Uso Via Oral em Sonda. Disponível em: <http://www2.ebserh.gov.br/documents/147715/0/SITE+Tabela+de+Medicamentos+de+Uso+Via+Oral+em+Sonda+-+Revisao+++Final.pdf/4c2c07fa-f2ef-4c7b-a47b-33dbc146dcb0>. Acesso em 30/04/2021.
9. Etambutol. Memento terapêutico FURP. [Internet]. Disponível em: <https://pro.consultaremedios.com.br/bula/etambutol-solucao-oral-furp>. Acesso em 14/05/2021.
10. Ethambutol. In: Drugs.com [Internet]. Disponível em: <https://www.drugs.com/drug-interactions/ethambutol-index.html>. Acesso em: 14/05/2021.
11. Ferreira, A. O. e Souza, G. F. Preparações orais líquidas, 3 ed., Ed. Pharmabooks, 2011.
12. World Health Organization (WHO). ATC/DDD INDEX https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J04AK02. Acesso em 15/05/2021.

10. FLUCONAZOL

Classe Terapêutica

Agente antifúngico imidazólico

Código ATC

J02AC01

10.1. APRESENTAÇÕES FARMACÊUTICAS MAGISTRAIS

10.1.1. FLUCONAZOL 1 mg/mL – Suspensão oral

Formulação

Fluconazol#.....	0,1 g
Propilenoglicol.....	5 mL
Gel CMC 1,5%.....	10 g
Glicerina	10 mL
Sorbitol 70%.....	10 mL
Flavorizante de Framboesa***.....	0,3-0,5 mL
Acessulfame de potássio.....	0,3 g
Xarope simples* qsp.....	100 mL

Notas:

Notas:

Considerar fator de correção de teor e umidade no cálculo do insumo ativo.

- Ver formulação de gel de CMC 1,5% no anexo I.

** Considerar a presença de benzoato de sódio na composição do gel de CMC e Xarope. Concentração máxima diária de benzoato de sódio na pediatria 0,01 – 0,2%. Em Neonatos, o benzoato de sódio pode provocar icterícia, assim recomenda-se dose diária máxima de 5 mg/kg/dia. Na pediatria, a dose do propilenoglicol não deve ultrapassar 0,1 mg/kg/dia em neonatos e 50 mg/kg/dia em crianças acima de 5 anos.

** Em pacientes diabéticos ou com risco de efeitos gastrointestinais decorrentes da osmolaridade do xarope utilizar a formulação do item 10.1.2. (ver nota*),

*** Pode ser substituído por outros flavorizantes.

Farmacotécnica

1. Triturar o fluconazol e o acessulfame de potássio com propilenoglicol até obter uma pasta fina.
2. Misturar a glicerina com o sorbitol e 30 mL de xarope simples, misturar aos poucos sobre o gel de CMC. Em seguida, adicionar esta mistura aos poucos e com trituração sobre a pasta obtida no passo 1.
3. Ajustar o volume final com xarope simples e adicionar o flavorizante.

4. Ajustar o pH na faixa de 4 a 8.
5. Envasar e Rotular.

Aspectos farmacêuticos de estabilidade, conservação e armazenamento

pH de estabilidade: entre 4 a 8.

Condições de armazenamento recomendadas: Sob refrigeração e ao abrigo da luz.

Embalagem recomendada: Frasco de vidro ou PET âmbar.

Rotulagem: "Agitar bem antes de usar".

Estabilidade: Aproximadamente 60 dias sob refrigeração (4° C).

10.1.2. FLUCONAZOL 1 mg/mL – Suspensão oral (sugar free)

Formulação

Fluconazol#.....	0,1 g
Gel CMC 1,5%.....	10 g
Propilenoglicol	5 mL
Acessulfame de potássio.....	0,2 g
Glicerina.....	10 mL
Esteviosídeo.....	0,1g
Flavorizante de Framboesa ou Laranja***.....	qs (0,3 mL)
Gel de Glucomannan1% (recém-preparado)	qs
Benzoato de sódio	0,2 g
EDTA dissódico.....	0,1 g
Água purificada qsp.....	100 mL

Notas:

Considerar fator de correção de teor e umidade no cálculo do insumo ativo.

- Ver formulação de gel de CMC e gel de glucomannan 1% no anexo I.

- Indicado para pacientes diabéticos ou com restrição de açúcar e em pacientes suscetíveis a efeitos gastrointestinais secundários a osmolaridade da formulação do item 10.1.1.

Atenção: Fórmula líquida preferencial para uso por sonda enteral devido a osmolaridade inferior ao xarope. Não é necessário utilizar flavorizantes e corretores de sabor. Acrescentar 0,2 g de laurel sulfato de sódio para evitar a obstrução da sonda. Se necessário, reduzir a viscosidade da formulação para melhor administração por sonda.

* Concentração máxima diária de benzoato de sódio na pediatria 0,01 – 0,2%. Em Neonatos, o benzoato de sódio pode provocar icterícia, assim recomenda-se dose diária máxima de 5 mg/kg/dia. Na pediatria, a dose do propilenoglicol não deve ultrapassar 0,1 mg/kg/dia em neonatos e 50 mg/kg/dia em crianças acima de 5 anos.

*** Pode ser substituído por outros flavorizantes.

Farmacotécnica

1. Triturar o fluconazol, esteviosídeo e o acessulfame de potássio com propilenoglicol até obter uma pasta fina.
2. Misturar a glicerina com cerca de 50 mL de água, misturar aos poucos sobre o gel de CMC. Em seguida, adicionar esta mistura aos poucos e sob agitação sobre a mistura obtida no passo 1.
3. Adicionar o flavorizante e homogeneizar.
4. Ajustar o pH para a faixa de 5 -5,5.
5. Ajustar a viscosidade com qs de gel de glucomannan, caso seja necessário.
6. Ajustar o volume final com água destilada. Homogeneizar.
7. Envasar e Rotular.

Aspectos farmacêuticos de estabilidade, conservação e armazenamento

pH de estabilidade: entre 5-5,5.

Condições de armazenamento recomendadas: Sob refrigeração e ao abrigo da luz.

Embalagem recomendada: Frasco de vidro ou PET âmbar.

Rotulagem: "Agitar bem antes de usar".

Estabilidade: Aproximadamente 30 dias sob refrigeração.

10.1.3. FLUCONAZOL 50 mg/mL – Suspensão oral (sugar free)**Formulação**

Fluconazol.....	5 g
Gel CMC 1,5%.....	10 g
Propilenoglicol	5 mL
Acessulfame de potássio.....	0,2 g
Glicerina.....	10 mL
Esteviosídeo.....	0,2g
Flavorizante de Framboesa ou Laranja***.....	qs (2 mL)
Gel de Glucomannan1% (recém-preparado)	qs
Benzoato de sódio	0,2 g
EDTA dissódico.....	0,1 g
Água purificada qsp.....	100 mL

Ver Nota item 10.1.2.

Farmacotécnica

Ver item 10.1.2.

Aspectos farmacêuticos de estabilidade, conservação e armazenamento

Ver item 10.1.2.

10.2. INFORMAÇÕES FARMACOTERAPÊUTICAS

10.2.1. Indicações terapêuticas

- Tratamento de candidíase sistêmica, incluindo candidemia, candidíase disseminada e outras formas de infecções invasivas por *Candida* (infecções do peritônio, endocárdio, olhos, trato pulmonar e urinário).
- Tratamento de candidíase de mucosa, incluindo na região orofaríngea, esofágica, infecções broncopulmonares não invasivas, candidúria, candidíase mucocutânea e candidíase oral atrófica crônica.
- Criptococose pulmonar ou cutânea e meningite criptocócica em pacientes com HIV ou transplantados.
- Coccidiomicose (profilaxia e tratamento em pacientes com HIV).
- Prevenção de infecções fúngicas em pacientes com HIV, submetidos a transplante de medula óssea ou à quimioterapia citotóxica ou radioterapia.

10.2.2. Mecanismo de ação

O fluconazol inibe a enzima 14 α -esterol desmetilase fúngica com consequente redução da síntese de ergosterol e acúmulo de 14 α -metil esteróis, desestabilizando assim a membrana fúngica e a cadeia de transporte de elétrons, como resultado ocorre extravasamento de constituintes celulares essenciais e anormalidade na divisão celular.

10.2.2. Mecanismo de ação

População	Indicação	Dose Usual diária (VO)	Posologia	Observações
Adultos	Candidíase cutânea Tinea pedis, corporis, cruris, pityriasis versicolor	50 mg	1 x ao dia por 2–4 semanas, durante 6 semanas no máximo.	<i>*No tratamento da Tinea pedis, a duração pode ultrapassar 6 semanas.</i>

Adultos	Candidíase na mucosa (exceto genital)	50 – 100 mg	1 x ao dia por 7-14 dias	<p><i>*Duração de 14 dias em candidíase oral atrófica associada a prótese dentária.</i></p> <p><i>*Duração do tratamento pode ser prolongada de acordo com a evolução do caso.</i></p>
	Candidíase vaginal	150 mg	Dose única	
	Candidíase vulvovaginal recorrente	150 mg	1 dose a cada 72 horas (total de 3 doses), depois 1 dose 1 vez por semana por 6 meses.	
Adultos	Meningite por criptococos Candidíase sistêmica	Dose inicial de 400 mg no primeiro dia, seguido de doses diárias de 200-400 mg/dia	1 vez ao dia	<i>Duração do tratamento de acordo com evolução clínica</i>
	Profilaxia de infecções por Candida	50 mg/dia a 400 mg/dia. *Dose ajustada de acordo com o risco.	1 vez ao dia	<i>Iniciar tratamento antes do início da neutropenia e terminar após 7 dias da contagem desejada de neutrófilos.</i>
	<p>Candidíase na mucosa (exceto genital) – Via oral ou infusão endovenosa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neonatos (< 14 dias): 3–6 mg/kg, no dia 1, depois 3 mg/kg/dia a cada 72 horas. • Neonatos (14-28 dias): 3–6 mg/kg, no dia 1, depois 3 mg/kg/dia a cada 48 horas. • Crianças 1 mês a 11 anos: 3–6 mg/kg, por via oral, no dia 1, depois 3 mg/kg/dia (Dose máxima de 100 mg) por 7–14 dias em candidíase orofaríngea (máximo 14 dias, exceto em pacientes imunocomprometidos) e por for 14–30 dias em outras infecções da mucosa. • Crianças 12-17 anos: 50 mg/dia por 7-14 dias em candidíase orofaríngea (máximo 14 dias, exceto em pacientes imunocomprometidos) e por for 14–30 dias em outras infecções da mucosa. Dose máxima diária 100 mg/dia. <p>Tinea capitis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crianças 1-17 anos: 6 mg/kg, a cada 24 horas (dose máxima 300 mg) por 2-4 semanas. • Tinea pedis, corporis, cruris, Pityriasis versicolor, Dermal candidiasis • Crianças: 3 mg/kg, a cada 24 horas (dose máxima 50 mg) por 2-4 semanas (duração de 6 semanas no caso de Tinea pedis) <p>Candidemia, Candidíase sistêmica, infecção por Criptococos (incluindo meningite) – Via oral ou infusão endovenosa.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neonatos (< 14 dias): 6–12 mg/kg a cada 72 horas. Tratamento contínuo de acordo com resposta (mínimo de 8 semanas para meningite criptocócica). • Neonatos (14-28 dias): 6–12 mg/kg a cada 48 horas. Tratamento contínuo de acordo com resposta (mínimo de 8 semanas para meningite criptocócica). • Crianças: 6–12 mg/kg, a cada 24 horas (Dose máxima de 800 mg). Tratamento contínuo de acordo com resposta (mínimo de 8 semanas para meningite criptocócica). 			
Idosos	Na literatura não há especificação de reajuste de dose nessa população.			

<p>Nefropatas</p>	<p>Adultos: Manter dose inicial usual do dia 1 e reduzir em 50% as doses subsequentes quando DCE < 50 mL/min.</p> <p>Crianças: Manter dose inicial usual do dia 1 e reduzir em 50% as doses subsequentes quando DCE < 50 mL/min.</p> <p><i>*Não é necessário ajuste da dose oral única usada para tratamento de candidíase vulvovaginal.</i></p>
<p>Hepatopatas</p>	<p>Não é necessário reajuste de dose em pacientes hepatopatas.</p>

10.2.4. Administração

10.2.4.1. Administração por via oral.

A presença de alimentos ou alterações de pH estomacal não interferem na absorção do fluconazol pela via oral

10.2.4.2. Administração por sonda enteral

- O Fluconazol pode ser administrado por sonda enteral em pacientes impossibilitados de receber o medicamento por via oral ou quando outras vias não são uma alternativa. A administração pode ser simultânea à nutrição enteral, porém garantir que o pH da formulação esteja acima de 4,5 para evitar a precipitação das proteínas presentes na nutrição enteral.
- Para reduzir a viscosidade das formulações, agressões na mucosa gástrica ou entérica recomenda-se a diluição do volume a ser administrado em 20-30 mL de água estéril. Para evitar efeitos gastrointestinais decorrentes da osmolaridade induzida por xarope simples ou sorbitol, recomenda-se a formulação da suspensão *sugar free* (item 10.1.2 ou 10.1.3).
- Não se recomenda a diluição de outros medicamentos na mesma solução devido à falta de informações na literatura sobre compatibilidade físico-química (interação farmacêutica). Em caso de administração de medicamentos no mesmo horário, recomenda-se que cada medicamento seja administrado separadamente e que seja realizada lavagem da sonda com água estéril (10-30 mL) entre as administrações, bem como no final do procedimento para evitar a permanência de resíduo de medicamentos na sonda.

10.2.5. Efeitos adversos

- Sistema nervoso central: Cefaléia, sonolência e tontura, parestesia de mãos e pés.
- Sistema gastrointestinal: Dor abdominal, diarreia, flatulência, náusea, dispepsia e elevação transitória das enzimas hepáticas e disfunção hepática.
- Sistema cardiovascular: Prolongamento do intervalo QT e torsade de pointes.

- Sistema cutâneo: Prurido, exantema, incluindo exantema difuso acompanhado de eosinofilia, alopecia, erupção maculo-papular, angioedema.
- Outros: intolerância ao álcool, hipersensibilidade (febre, calafrios, exantema, prurido), hipopotassemia, hiperlipidemia, hiperglicemia, efeitos hematológicos (leucopenia, trombocitopenia e trombocitopenia).

10.2.6. Contraindicações e Precauções

- Contraindicado no caso de hipersensibilidade conhecida ao fluconazol, compostos azólicos, demais componentes da formulação.
- Contraindicado no caso de porfiria aguda.
- Uso com cautela e monitoramento da função hepática em caso de insuficiência renal, uso de altas doses, tratamentos prolongados ou uso concomitante com outros fármacos hepatotóxicos.
- Suspender o tratamento quando ocorrer elevação nas concentrações das transaminases séricas (8 vezes ou mais que o limite superior) ou na presença de sintomas de doença hepática.
- Monitoramento eletrocardiográfico de pacientes com condições potencialmente pró-arrítmicas por induzirem prolongamento do intervalo QT e torsade de pointes, incluindo o uso de determinados fármacos.
- O fluconazol apresenta um número muito elevado de interações medicamentosas, sendo necessária uma pesquisa específica sobre este aspecto antes de introduzir o fluconazol ou outros medicamentos quando em uso pelo paciente.

10.2.7. Interações medicamentosas potenciais

Medicamentos, Fitoterápicos ou Nutrientes	Consequência Clínica
<p>Acenocumarol, dicumarol, femprocumona, varfarina</p>	<p>Aumento do risco de sangramento, por decréscimo do metabolismo do anticoagulante. Em pacientes recebendo terapia anticoagulante, o tempo de protrombina ou a razão internacional normalizada (RNI) deve ser frequentemente monitorada com a introdução e suspensão do fluconazol, e também durante a terapia simultânea. Ajustes na dose do anticoagulante podem ser necessários.</p>
<p>Alfentanila e fentanila</p>	<p>Efeitos opioides prolongados ou aumentados (depressão do sistema nervoso central e depressão respiratória). Monitorar cuidadosamente pacientes para sinais e sintomas de toxicidade por opioide.</p>

<p>Citalopram</p> <p>Fenitoína</p> <p>Midazolam</p>	<p>Risco aumentado de síndrome serotoninérgica. Monitorar sinais e sintomas da síndrome e outros eventos adversos causados pelo citalopram.</p> <p>Risco aumentado de toxicidade (ataxia, hiperreflexia, nistagmo, tremores). Ao introduzir o fluconazol, as concentrações da fenitoína e seus sintomas de toxicidade devem ser monitorados.</p> <p>Aumento da concentração e toxicidade potencial destes fármacos (sedação excessiva e efeitos hipnóticos prolongados). Monitorar cuidadosamente pacientes para sinais e sintomas de toxicidade por benzodíapínicos.</p>
<p>Amiodarona, amitriptilina, astemizol, bepridil, claritromicina gemifloxacino, levofloxacino, nortriptilina, pimizida, tioridazina, ziprasidona.</p>	<p>Aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, torsades de pointes, e parada cardíaca).</p>
<p>Antagonistas de canais de cálcio diidropiridínicos (anlodipino, felodipino, isradipino, nicardipino, nifedipino):</p>	<p>Decréscimo do metabolismo do antagonista de canal de cálcio, resultando em aumento das concentrações séricas e toxicidade (tontura, hipotensão, rubor, cefaleia, edema periférico). Se a combinação de agente diidropiridínico com fluconazol for utilizada, monitorização do paciente é necessária para sinais de toxicidade e redução de dose do antagonista de canais de cálcio ou a suspensão de um dos fármacos deve ser considerada.v</p>
<p>Carbamazepina:</p>	<p>Carbamazepina: risco aumentado de toxicidade da carbamazepina (ataxia, nistagmo, diplopia, cefaleia, vômito, apneia convulsões e coma).</p>
<p>Ciclosporina</p>	<p>Risco aumentado de toxicidade da ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia).</p>
<p>Glimepirida</p>	<p>Aumento das concentrações de glimepirida e risco de hipoglicemia, devido à inibição do metabolismo mediado pela isoenzima do citocromo P450 (2C9).</p>
<p>Nevirapina</p>	<p>Aumento das concentrações plasmáticas de nevirapina. A coadministração não é recomendada, sendo necessária extrema cautela na administração concomitante, devendo os pacientes ser rigorosamente monitorados em relação aos efeitos adversos da nevirapina.</p>
<p>Nitrofurantoína</p>	<p>Risco aumentado de toxicidade hepática e pulmonar. O uso concomitante deve ser evitado, porém se a coadministração for necessária, a toxicidade hepática e pulmonar deve ser monitorada.</p>
<p>Sinvastatina, atorvastatina, rosuvastatina</p>	<p>Risco aumentado de miopatia ou rabdomiólise. Monitorar sinais de miotoxicidade e concentrações de creatinina cinase.</p>

Rifampicina	Diminuição das concentrações séricas do fluconazol e da atividade antifúngica.
Rifabutina	Aumento da concentração sérica e da toxicidade da rifabutina (uveíte, dor ocular, fotofobia, distúrbios visuais). Monitoramento dos sintomas de toxicidade. Em caso de uveíte, descontinuar a rifabutina e utilizar agentes midriáticos.
Tacrolimo	Concentração aumentada do tacrolimo devido a inibição do seu metabolismo pelo fluconazol, mediado por CYP3A.
Tolvaptano	Risco elevado de eventos adversos renais (alteração na diurese, desidratação e insuficiência renal aguda). Em caso de uso concomitante, a dose de tolvaptano deve ser reduzida.

10.2.8. Alterações de exames laboratoriais

O uso de fluconazol pode aumentar os níveis de enzimas hepáticas (GGT, fosfatase alcalina, TGO, TGP). Alterações raras podem ocorrer, como hipopotassemia, hiperlipidemia, hiperglicemia, leucopenia, trombocitopenia e trombotocitopenia.

10.2.9. Risco na gestação e lactação

Gestação: Categoria C

- Evitar no primeiro trimestre, especialmente as doses altas. Risco de anormalidades congênicas.

Lactação: Não recomendado.

10.3. ORIENTAÇÕES FARMACÊUTICAS AO PACIENTE OU CUIDADOR

- Orientar que o fluconazol pode ser utilizado junto às refeições.
- Orientar para não utilizar nenhum medicamento sem conhecimento médico durante tratamento com fluconazol.
- Evitar o consumo de bebidas alcoólicas durante tratamento com fluconazol.
- Alertar para recorrer a atendimento médico caso surjam sintomas como anorexia, náusea, vômito, fadiga, icterícia, dor abdominal ou urina escura.
- Alertar para que o medicamento seja utilizado restritamente pelo tempo determinado pelo prescritor.
- Em caso de esquecimento de uma dose, usar assim que lembrar. Se estiver perto do horário da próxima dose, desconsiderar a dose anterior, esperar e usar no horário. Nunca administrar duas doses juntas.

- Orientar para conservar o medicamento na forma líquida sob refrigeração e ao abrigo da luz.

10.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Formulário Terapêutico Nacional 2010, 2 ed. Brasília:Ministério da Saúde, 2010.
2. Beckwith, M. C. et al. A Guide to Drug Therapy in Patients with Enteral Feeding Tubes: Dosage Form Selection and Administration Methods. Hospital Pharmacy Volume 39, Number 3, 2004.
3. BNF for Children – British National Formulary. London: British Medical Association and The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2016 -2017.
4. BNF 73 – British National Formulary. London: British Medical Association and The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2017.
5. Beckwith, M. C. et al. A Guide to Drug Therapy in Patients with Enteral Feeding Tubes: Dosage Form Selection and Administration Methods. Hospital Pharmacy Volume 39, Number 3, 2004.
6. Bruns, C. & Ober, M. Development and Preparation of Oral Suspensions for Paediatric Patients – a Challenge for Pharmacists. Pharm Technol Hosp Pharm. N 3(2): 113–119, 2018.
7. Brunton, L. L; Chabner, B.; Knollmann, B. Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica, 12 ed., Porto Alegre: AMGH, 2012.
8. EBSEH. Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Tabela de Medicamentos de Uso Via Oral em Sonda. Disponível em: <http://www2.ebserh.gov.br/documents/147715/0/SITE+Tabela+de+Medicamentos+de+Uso+Via+Oral+em+Sonda+-+Revisao+++Final.pdf/4c2c07fa-f2ef-4c7b-a47b-33dbc146dcb0>. Acesso em 30/04/2021.
9. Ferreira, A. O. e Souza, G. F. Preparações orais líquidas, 3 ed., Ed. Pharmabooks, 2011.
10. Fluconazol. In: Drugs.com [Internet]. Disponível em: <https://www.drugs.com/drug-interactions/fluconazole-index.html>. Acesso em 30/04/2021.
11. IP, K. et al. Physicochemical Stability of Extemporaneously Prepared Oral Suspension of Fluconazole 50 mg/mL in SuspendIt™. Pharm Technol Hosp Pharm 2018; 3(2): 101–112.
12. Zoltec ®. Informação técnica Laboratório Pfizer [Internet]. Disponível em:
13. <https://www.pfizer.com.br/bulas/zoltec>. Acesso em 30/04/2021.
14. World Health Organization (WHO). ATC/DDD INDEX https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J02AC01, Acesso em 30/04/2021.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Guia Magistral Hospitalar é uma oportunidade para a farmácia aumentar ou iniciar seu relacionamento com as instituições hospitalares públicas ou privadas e congêneres.

É o compromisso da Anfarmag em trabalhar para o fortalecimento do setor ampliando a participação da farmácia magistral no mercado farmacêutico sob a égide de uma relação farmácia – hospital embasada em conhecimento técnico-científico e estratégias de marketing de relacionamento que a farmácia deve aplicar no seu dia a dia.

ANEXO I

Veículos para preparações líquidas de uso oral

1. Xarope simples

Sacarose (açúcar refinado)	85 g
Benzoato de sódio	0,2g
Água destilada qsp	100 mL

Farmacotécnica

1. Pesar os ingredientes sólidos.
2. Dissolver o benzoato de sódio em água aquecida.
3. Dissolver o açúcar em 50 ml de água em banho maria com agitação constante (a temperatura não deve ultrapassar 80°C).
4. Acrescentar a mistura do passo 2 ao passo 3. Homogeneizar
5. Esfriar, completar volume com água, homogeneizar e filtrar.
6. Envasar e rotular.

Aspectos farmacêuticos de estabilidade, conservação e armazenamento

Condições de armazenamento recomendadas: Temperatura ambiente (15-30°C) e ao abrigo da luz.

Embalagem recomendada: Frasco de vidro âmbar bem fechada.

Estabilidade: 1 ano.

2. Solução oral sugar free *Adaptação ao Ora-Sweet-Et® (EUA)*

Goma xantana	0,05 g
Sorbitol	15 mL
Glicerina	7 mL
Sacarina sódica	0,1 g
Ácido cítrico mono-hidratado	1,5 g
Citrato de sódio di-hidratado	2 g
Sorbato de potássio	0,1 g
Metilparabeno	0,1 g
Água destilada qsp	100 mL

Farmacotécnica

1. Colocar 30 mL de água destilada em um béquer e aquecer a cerca de 50°C.
2. Polvilhar a goma xantana e agitar até completar a dispersão.
3. Em um béquer separado, dissolver o ácido cítrico mono-hidratado, citrato de sódio di-hidratado, sorbato de potássio e metilparabeno em cerca de 50 mL de água (Pré-solubilizar com glicerina). Se necessário, aquecer para acelerar a dissolução.
4. Misturar a solução do item 3 com o item 2.
5. Ajustar o volume final com água destilada.
6. envasar e rotular.

Aspectos farmacêuticos de estabilidade, conservação e armazenamento

*Solução oral sugar free (Solução estoque)

pH de estabilidade: 4 - 4,5.

Condições de armazenamento recomendadas: Temperatura ambiente e ao abrigo da luz.

Embalagem recomendada: Frasco de vidro âmbar bem fechada.

Estabilidade: 6 meses.

3. Gel de Carboximetilcelulose (CMC) ou Veículo suspensor com CMC 1%, 1.5% e 2%

CMC-Na média viscosidade	1 - 2 g
Benzoato de sódio	0,1 g
Água destilada qsp	100 mL

Farmacotécnica

1. Dissolver o benzoato de sódio em 98 mL de água recentemente destilada.
2. Pulverizar o CMC-Na sobre a solução do item 1 e agitar vigorosamente, com auxílio de agitador mecânico. Em seguida, aquecer até 60° C, com agitação moderada até completa dispersão.
3. Deixar em repouso por aproximadamente 12 horas antes de utilizar a preparação.
4. Envasar em frasco de vidro ou PET âmbar.

Aspectos farmacêuticos de estabilidade, conservação e armazenamento

Condições de armazenamento recomendadas: Temperatura ambiente e ao abrigo da luz.

Embalagem recomendada: Frasco de vidro âmbar bem fechada.

Estabilidade: 2 meses.

4. Suspensão de Goma xantana 5-10% (Preparação para uso imediato)

Goma xantana	1-2 g
<hr/>	
Água destilada qsp	20 mL

Farmacotécnica

1. Utilizando um pequeno tamis, disperse a goma xantana em 18 mL de água destilada.
2. Agitar continuamente até obtenção de uma suspensão homogênea.
3. Completar com o volume final de água.

5. Gel de glucomannan 1% (Preparação para uso imediato)

Glucomannan	0,2g
<hr/>	
Água destilada qsp	20 mL

Farmacotécnica

1. Utilizando um pequeno tamis, disperse a goma xantana em 18 mL de água destilada.
2. Agitar continuamente até obtenção de uma suspensão homogênea.
3. Completar com o volume final de água.

