

## Dia-a-dia

# Confira as respostas do Cebrim/CFF para uma série de dúvidas originadas de profissionais da saúde de todo o Brasil

### Solicitação Nº 11105/2017

#### Pergunta

Em uma inspeção sanitária, foram encontradas embalagens com solução de manitol a 20%, as quais apresentavam cristais e depósitos à temperatura de 23,4°C. Daí pergunto:

1. Existe alguma referência que apresente a faixa de temperatura mínima a partir da qual o manitol terá maior risco de formar cristais ou depósitos?
2. O que poderia explicar a formação destes cristais a 23,4°C?

#### Resposta

Manitol é um isômero do sorbitol, porém, fornece pouca energia por ser amplamente eliminado do organismo humano, antes de sofrer biotransformação. O manitol é empregado, associado à adequada hidratação, principalmente, para aumentar o fluxo urinário em pacientes com insuficiência renal aguda e para reduzir hipertensão intracraniana, em pacientes com edema cerebral<sup>1</sup>.

O manitol é estável sob a forma desidratada ou em soluções aquosas; é solúvel em água, na proporção de 1 g para 5,5 mL<sup>2</sup>. As soluções aquosas de manitol podem ser esterilizadas por filtração ou por autoclavagem; se

necessário, podem ser autoclavadas, repetidamente, sem ocasionar degradação. Em solução aquosa, a frio, e na ausência de agentes catalíticos, o manitol não é atacado por ácidos ou bases diluídos, nem por oxigênio atmosférico. O manitol não sofre reações de Maillard<sup>3</sup>.

Soluções contendo mais de 15% de manitol podem sofrer cristalização durante o armazenamento, particularmente sob baixas temperaturas; os cristais podem ser redissolvidos por aquecimento antes do uso e um filtro deve ser empregado no equipo de infusão intravenosa<sup>1,2,4</sup>.

As soluções aquosas de manitol supersaturadas (20% e 25%) são preparadas sob aquecimento. Os cristais que se formam durante o armazenamento da solução injetável devem ser dissolvidos por aquecimento, antes do uso; este é um problema particular para as soluções supersaturadas<sup>1</sup>.

As soluções de manitol devem ser armazenadas à temperatura ambiente controlada e protegidas do congelamento. Se houver cristalização, a solução de manitol não deve ser administrada sem antes promover redissolução. Para tanto, recomenda-se aquecer a solução em estufa de calor seco, a 70°C, no caso de embalagem plástica flexível, com envoltório intacto, ou a 80°C, para recipientes de vidro, com subsequente agitação vigorosa. Não é recomendado o uso de banho-

<sup>∞</sup> as reações de Maillard, primeiramente descritas em 1912, pelo bioquímico francês Louis-Camille Maillard, referem-se a complexas cascatas de reações, iniciadas por aminoácidos e açúcares redutores, durante o aquecimento. Elas resultam na formação de substâncias marrons chamadas de melanoidinas.

-maria. O uso de forno de micro-ondas para a ressolubilização do manitol cristalizado é perigoso, em razão do risco de explosão do recipiente. Quando dispostas em bolsas de PVC, as soluções de manitol são mais instáveis e de difícil ressolubilização. A solução deve ser resfriada até a temperatura corporal antes do uso<sup>2,4</sup>.

Não foi encontrada faixa de temperatura de maior incidência de cristalização do manitol em solução aquosa, apesar de constituir um problema já descrito na literatura e de fácil resolução nos serviços de saúde.

## Solicitação Nº 11095/2017

### Pergunta

Como deve ser administrada a solução aquosa de glicose a 50%, em pacientes com hipoglicemia? Qual a diluição e velocidade de administração recomendadas? A administração pode ser realizada em veia periférica?

### Resposta

A solução aquosa de glicose pode ser administrada pelas vias oral ou intravenosa, no tratamento de pacientes com depleção de carboidratos ou fluidos, e no tratamento de hipoglicemia<sup>1</sup>.

A solução de glicose para administração intravenosa se apresenta sob várias concentrações, sendo as principais: 5%, 10%, 20%, 25% e 50%<sup>1</sup>.

A escolha da concentração depende da condição de cada paciente. Soluções de glicose em água são iso-osmóticas em relação ao sangue, em concentração de glicose anidra de 5,05% ou glicose monoidratada de 5,51%. A solução de glicose a 5% é frequentemente empregada para reposição de fluidos, podendo ser administrada em vasos periféricos<sup>1</sup>.

Soluções de glicose em concentrações superiores a 5% são hiperosmóticas e, geralmen-

### Referências bibliográficas

1. Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. London: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Electronic version, Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA; 2017. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com/>
2. Allen LV, Lawson LA. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 22nd edition. London: Pharmaceutical Press; 2013.
3. Rowe RC, Sheskey PJ, Weller PJ. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 4th edition. London: Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2003.
4. Trissel LA. Handbook on Injectable Drugs. 17th edition. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2013.

te, são usadas como fonte de carboidrato; a solução de glicose a 50% é frequentemente utilizada no tratamento de hipoglicemia grave. Preferencialmente, as soluções hiperosmóticas devem ser administradas em veias centrais, de maior calibre. Contudo, sugere-se que concentrações acima de 10% podem ser administradas em veias periféricas calibrosas. No tratamento de emergência de hipoglicemia, pode ser necessário usar uma veia periférica; nesse caso, a solução deverá ser administrada lentamente. A velocidade sugerida para administração de glicose a 50% é de 3 mL/minuto<sup>1</sup>.

Segundo o Guia Farmacêutico do Hospital Sírio-Libanês<sup>2</sup>, as soluções mais concentradas de glicose devem ser diluídas, antes de administração em vaso periférico, a uma concentração máxima de 12,5%. Em situações de emergência, a glicose a 25% tem sido utilizada periféricamente, por infusão intravenosa direta (bolo), a uma velocidade máxima de 200 mg/kg/min.

Os esquemas para administração de glicose, recomendados no Formulário Terapêutico Nacional<sup>3</sup> para tratar pacientes com hipoglicemia, são:

### Neonatos e lactentes

Hipoglicemia - 250 a 500 mg/kg/dose, empregando-se solução de glicose a 50%, por

infusão intravenosa, em veia de grande calibre, à velocidade de 3 mL/minuto.

### Adultos

Hipoglicemia - 25 mL da solução de glicose a 50%, por infusão intravenosa, em veia de grande calibre, à velocidade de 3 mL/minuto.

### Conclusão

A solução aquosa de glicose a 50% pode ser administrada por via intravenosa, diluída ou não. Porém, quando concentrada, deve ser infundida em veia de grande calibre, com velocidade máxima de 3 mL/minuto. Preferentemente, as soluções hipertônicas de glicose devem ser infundidas em cateter venoso central, para evitar tromboflebite e trombose. A glicose pode ser diluída com água estéril para injeção ou com solução de cloreto de sódio 0,9%.

## Solicitação Nº 11128/2017

### Pergunta

Criança com 2 anos de idade tomou amoxicilina por 10 dias para o tratamento de infecção respiratória. No último dia, apresentou várias manchas vermelhas pelo corpo. A criança pode ter desenvolvido alergia à amoxicilina depois de vários dias de uso?

### Resposta

O uso de amoxicilina está associado à ocorrência de efeitos adversos na pele. Há um caso de penfigoide bolhoso, descrito em um homem com 23 anos de idade, duas semanas após um curso de tratamento de 7 dias com amoxicilina. A erupção, similar a eritema multiforme bolhoso, regrediu após terapia com prednisona.

Reações de hipersensibilidade e alérgicas, incluindo eritema multiforme, dermatite exfoliativa (eritroderma), pustulose exantematosa generalizada aguda, síndrome de Ste-

Caso haja necessidade de uma solução mais diluída, é importante considerar que as soluções de glicose a 5%, 10%, 20% e 25% estão disponíveis no mercado, prontas para uso.

### Referências bibliográficas

1. Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. London: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Electronic version, Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA; 2017. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com/>
2. Hospital Sírio-Libanês. Guia Farmacêutico 2014/2015. 8ª. Edição. São Paulo: Hospital Sírio-Libanês; 2014. Disponível em: <https://proqualis.net/sites/proqualis.net/files/Anexo2-%20Guia%20Farmac%C3%AAutico%202014.pdf>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional 2010: Renome 2010. 2ª. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/formulario\\_terapeutico\\_nacional\\_2010.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/formulario_terapeutico_nacional_2010.pdf)

vens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, também podem ocorrer com o uso de penicilinas. Em um relato que descreveu exantema palmar exfoliativo em cinco pacientes, com surgimento entre o primeiro e o oitavo dia de tratamento com amoxicilina, também foram observados estomatite e prurido. O teste cutâneo intradérmico e o doseamento de IgE para grupo penicilina apresentaram resultado negativo nos cinco pacientes. Três deles foram novamente expostos à amoxicilina e rerepresentaram os eventos adversos.

Um paciente, com 17 meses de idade, desenvolveu pustulose exantemática generalizada aguda, após ter sido tratado por dois dias, com amoxicilina, em razão de faringite estreptocócica presumida. A pustulose foi caracterizada por eritema macular difuso, com pústulas e papulopústulas eritematosas, acompanhados por febre, irritabilidade e redução do apetite. O paciente não havia tido contato anterior com pessoas doentes. A amoxicilina foi descontinuada (total de dois dias de exposição) e a erupção cutânea cessou em 10 dias.

Em um estudo que envolveu 68 pacientes tratados com amoxicilina oral, 500 mg a 1.000 mg, três vezes ao dia, para o tratamento de infecções do trato urinário, a ocorrência de exantema, com e sem enantema ou urticária, foi relatada em 14 pacientes. Dois pacientes apresentaram eritema maculopapular, com leve eosinofilia.

Um dos eventos adversos mais comuns em ensaios clínicos é o exantema (rash), com incidência superior a 1% entre pacientes tratados com amoxicilina em cápsulas, comprimidos ou suspensão oral. Relatos de reações de hipersensibilidade, incluindo exantemas maculopapulares eritematosos, são descritos em relatórios de vigilância pós-registro da amoxicilina.

Um relatório, do *Boston Collaborative Drug Surveillance Program*, apresentou a incidência de reações cutâneas induzidas por fármacos em 15.438 pacientes. Ocorreram 358 reações cutâneas em 347 pacientes, os quais haviam recebido uma média de oito diferentes fármacos. Setenta e cinco por cento das reações alérgicas cutâneas estavam associadas ao uso de antimicrobiano, produto para o sangue ou mucolítico inalante; o índice de reação alérgica mais elevado foi atribuído à amoxicilina (51,4 reações/1.000 pacientes expostos). O segundo e terceiro índices mais elevados de reações foram com sulfametoxazol + trimetoprima (33,8/1.000) e ampicilina (33,2/1.000), respectivamente. Quando a amoxicilina é administrada a pacientes com infecções virais como Epstein-Barr (mononucleose) ou citomegalovírus, ou em pacientes com leucemia linfocítica aguda, a incidência de exantema é muito mais elevada (69% a 100% dos pacientes). O uso de amoxicilina não é recomendado em pacientes com mononucleose.

Uma mulher, com 42 anos de idade, desenvolveu erupção pustular recorrente no queixo, 24 horas após uma dose de 3 g de amoxicilina oral. A reação foi reproduzida após reexposição ao fármaco.

O tratamento com amoxicilina também está relacionado com aumento da incidência de dermatite de fralda em razão do aumento da densidade de *Candida albicans* no trato gastrointestinal.

Psoríase pustular generalizada foi observada em um homem, com 26 anos de idade, tratado com amoxicilina 500 mg. Os autores do relato sugeriram que os médicos deveriam ser cautelosos com o uso de penicilinas em pacientes com psoríase vulgar, psoríase eritrodérmica ou psoríase pustular.

Um homem com 48 anos de idade, com febre, dor de garganta e mal-estar, iniciou tratamento com amoxicilina e desenvolveu eritema generalizado no dia seguinte. O problema na pele do paciente regrediu em 10 dias. Uma adolescente com 17 anos de idade, tratada com amoxicilina, 250 mg, três vezes ao dia, por dois dias, desenvolveu eritema maculopapular irritativo. Em ambos casos, os pacientes tinham mononucleose.

## Conclusão

A amoxicilina pode desencadear efeitos adversos dermatológicos, com início imediato ou tardio, portanto, não deve ser descartada a possibilidade de associação entre o evento mencionado e o uso da amoxicilina. Todavia, recomenda-se análise apropriada para descartar outras eventuais causas.

## Bibliografia

1. DRUGDEX® System [Internet]. Colorado: Truven Health Analytics, Greenwood Village; 2017. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com/>