

Dia-a-dia

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

Pergunta 1

Por gentileza, gostaria de obter informações sobre o uso de fenitoína por jejunostomia. Faço parte de uma equipe de terapia nutricional e temos um paciente portador de paralisia cerebral (rapaz de 16 anos) que faz uso de vários medicamentos e entre eles a fenitoína. Está prevista uma jejunostomia para ele porque vem apresentando vômitos recorrentes. A minha preocupação é quanto à absorção deste fármaco pelo jejuno, se é muito baixa.

Resposta

Fenitoína é um anticonvulsivante, derivado da hidantoína, que exibe propriedades antiarrítmicas similares às da lidocaína¹.

Fenitoína é eficaz no tratamento de crises parciais simples e complexas, com ou sem generalização secundária, e de crises tônico-clônicas generalizadas primárias. Em estado de mal epilético é administrada em sequência a diazepam. O risco de bloqueio atrioventricular (A-V) e de outras arritmias contraindica seu uso em pacientes cardiopatas e em idosos com estado de mal epilético. É necessário monitorar as concentrações plasmáticas para ajuste de doses e detecção de efeitos tóxicos².

Fenitoína e seu sal sódico são administrados por via oral. O sal sódico de fenitoína também pode ser administrado por injeção intravenosa (IV) direta (bolo) para o tratamento inicial do estado epilético e como profilaxia para convulsões durante neurocirurgia. A injeção IV de fenitoína sódica deve ser feita preferencialmente dentro de uma grande

veia, por meio de agulha de grande calibre ou cateter IV. Geralmente, não é recomendado o uso de fenitoína por infusão IV, por causa da possibilidade de ocorrer precipitação. No entanto, alguns clínicos sugerem que a infusão IV é possível, desde que as precauções apropriadas sejam tomadas, como, por exemplo, a utilização de fluido adequado para infusão (ex.: cloreto de sódio a 0,9%) e o uso de solução suficientemente diluída (ex.: menos de 6,7 mg/mL). A infusão deve ser iniciada imediatamente após a preparação e deve ser administrada completamente, dentro de um período relativamente curto, usando um filtro de linha de 0,22 µm e observando a mistura cuidadosamente.

Alternativamente, fosfenitoína sódica (Ce-rebyx® Pfizer), um pró-fármaco de fenitoína, pode ser administrado por infusão IV³.

A via intramuscular não é recomendada. Ainda que a absorção intramuscular após a administração seja provavelmente completa, ela é errática, devido à precipitação de fenitoína no local da injeção (no músculo)¹.

Estudos utilizando o Dilantin® mostram que, usualmente, fenitoína e seu sal sódico são completamente absorvidos pelo trato gastrointestinal³.

Fenitoína é um ácido fraco, pouco solúvel em água e com absorção lenta; o pico da concentração plasmática demora várias horas, a partir da administração por via oral¹.

O alcance do pico da concentração plasmática é dependente do produto (forma farmacêutica) e da dose. A solução e os comprimidos mastigáveis são mais rapidamente absorvidos do que as cápsulas. No entanto, cápsulas de fenitoína genérica são absorvidas mais rapidamente que Dilantin® Kap-

seals. Por exemplo, dose única de Dilantin® Kapseals de 400 mg, 800 mg e 1.600 mg alcança concentração plasmática máxima em aproximadamente 8, 13 e 30 horas após a administração, respectivamente¹.

Fenitoína sódica possui pK_a entre 8,03 e 8,33⁴.

Como os fármacos, em sua maioria, são ácidos fracos ou bases fracas, estarão mais ou menos ionizados no meio biológico, dependendo da constante de acidez (K_a) e do pH do meio em que se encontram. Considerando-se que a forma não ionizada de um fármaco é mais lipossolúvel do que a forma ionizada, o K_a da substância e o pH do meio são dois parâmetros que influem diretamente na passagem do mesmo através das membranas biológicas e, portanto, estes dois parâmetros são determinantes nos processos de absorção, transporte e excreção do mesmo⁵. É possível prever, qualitativamente, apenas com base na reação do fármaco com a água, em que pH a relação das concentrações de formas não ionizadas e ionizadas será maior e, dessa forma, avaliar, por exemplo, em que parte do trato gastrointestinal será mais efetiva sua absorção⁵.

Para cada fármaco, há um valor de pH do meio em que 50% estão em forma ionizada. Esse valor corresponde à constante de dissociação (pK_a). Qualquer pH diferente desse origina proporções diversas das formas ionizadas e não ionizadas. Assim, em um meio rico em íons hidrogênio (como o suco gástrico), os ácidos fracos (doadores de prótons) se dissociam pouco, permanecendo predominantemente em forma apolar, mais lipossolúvel e com melhor capacidade de difusão⁶.

A solubilidade dos fármacos é uma propriedade importante para sua absorção. Fármacos pouco solúveis em água não são absorvidos adequadamente, não atingindo concentrações plasmáticas ideais. Por sua vez, fármacos muito hidrossolúveis não atravessam as membranas plasmáticas por difusão passiva, que é o principal processo de absorção⁷.

A absorção depende também da lipossolubilidade do fármaco, uma vez que esta propriedade está relacionada com a passagem

através das membranas lipídicas. Para as moléculas ácidas ou básicas, sua lipossolubilidade também será influenciada pelo grau de ionização, este, determinado pela constante de dissociação (pK_a) e pelo pH do meio. A maioria dos fármacos é constituída por ácidos fracos ou bases fracas, razão pela qual seus valores de pK_a e o pH dos compartimentos onde se encontram serão muito importantes para saber sobre a sua absorção. Os principais compartimentos do trato gastrointestinal onde ocorre a absorção são o estômago (menor proporção) e o intestino delgado (duodeno, jejuno e íleo). Os valores de pH desses compartimentos são:

- estômago [1 a 3,5 (noite: 1,3)];
- duodeno (5 a 7);
- jejuno/ íleo (7 a 8).

Normalmente, a maioria dos fármacos é absorvida no intestino. No entanto, os ácidos fracos e as substâncias neutras podem ser absorvidos, em determinada proporção, no estômago⁷.

Conclusão

Diante das informações acima, podemos supor algumas questões em relação à absorção da fenitoína a partir do jejuno. Sendo a fenitoína um ácido fraco, pode ser absorvida em determinada proporção a partir do estômago. O pK_a da fenitoína está entre 8,03 e 8,33 e o pH do jejuno está entre 7 e 8. Em pH 8, cerca de 50% da fenitoína se encontram sob forma ionizada. Sendo assim, no valor de pH encontrado no jejuno (que é similar ao valor da constante de dissociação da fenitoína), pode-se dizer que haverá menor absorção do que se o medicamento fosse administrado a partir do estômago, ainda que não seja possível determinar em porcentagem, o quanto do medicamento será de fato absorvido.

Não foi encontrado, em base de dados de registro de medicamentos no Brasil, fosfenitoína sódica, o qual poderia ser administrado por infusão IV, sem a ocorrência de problemas em relação à precipitação do fármaco. Para a administração de fenitoína por infusão IV, muitas são as precauções requeridas devido à possibilidade de precipitação do fármaco durante o procedimento.

Não havendo outra possibilidade, orientamos que a administração de fenitoína a partir do jejuno seja acompanhada do monitoramento da concentração plasmática do fármaco, a fim de se certificar quanto ao alcance da dose terapêutica. Por outro lado, pode-se lançar mão da administração IV do medicamento, desde que realizada por equipe especializada e com todas as precauções já mencionadas.

Referências

1. Murphy JE. Clinical Pharmacokinetics: pocket reference. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists; 1993.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência,

Tecnologia e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional. 2010. [Internet]. 02 ed. Brasília:Ministério da Saúde; 2011. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/FTN_2010.pdf

3. McEvoy GK. AHFS Drug Information. Bethesda, Maryland, USA: American Society of Health-System Pharmacists; 2011.
4. Trissel LA. Trissel's: Stability of Compounded Formulations. 4ª ed. Washington: American Pharmacists Association; 2009.
5. Gomes MJVM, Reis AMM. Ciências Farmacêuticas: Uma abordagem em Farmácia Hospitalar. São Paulo: Editora Atheneu; 2000.
6. Fuchs F, Wannmacher L. Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan; 2010.
7. Trindade ACLB. Propriedades Físico-Químicas e Ação dos Fármacos. Universidade Federal do Paraná. Disponível em: http://people.ufpr.br/~qmf/index_arquivos/propriedadesficioquimicas.pdf

Pergunta 2

Farmacêutico de uma Secretaria de Estado da Saúde solicita parecer sobre o tempo de validade das insulinas NPH e regular, após primeiro uso, em ambiente domiciliar.

Resposta

Diabetes *mellitus* é uma alteração metabólica de etiologia múltipla, caracterizada por hiperglicemia crônica e alterações do metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas, resultantes de defeitos na secreção ou ação de insulina ou ambos¹. As diversas formas de insulina são empregadas no tratamento de diabetes mellitus, tipo I e tipo II. A insulina isófana é também conhecida como insulina NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*)¹. Em relação aos termos *prazo de validade* e *prazo de uso*, é importante a apresentação de seus conceitos:

Prazo de validade é o tempo durante o qual o produto poderá ser usado, caracterizado como período de vida útil e fundamentado nos estudos de estabilidade específicos². É o período de tempo no qual a preparação permanece estável quando armazenada sob as condições recomendadas³. O prazo de validade deverá ser indicado nas embalagens primárias e secundárias. Quando indicar mês e ano, entende-se como vencimento do prazo o último dia desse mês. As condições

em relação ao armazenamento e transporte, especificadas pelo fabricante, devem ser mantidas². Segundo a RDC Anvisa 67/2007, prazo de validade é o período de tempo durante o qual o produto se mantém dentro dos limites especificados de pureza, qualidade e identidade, na embalagem adotada e estocado nas condições recomendadas no rótulo⁴.

Prazo de uso refere-se ao período após a abertura da embalagem primária, no qual o medicamento será usado. Ao abrir a embalagem do medicamento para uso (especialmente a embalagem primária), este adquire a característica extemporânea. Isso é devido ao fato de que as condições de exposição, manuseio, utilização e de armazenamento, pelo usuário, podem envolver fatores de risco que não foram avaliados previamente nos estudos de estabilidade². Após a abertura, o medicamento passará a ter uma data limite para uso, ou *prazo de uso*, que poderá variar de horas, dias, até meses, dependendo do fármaco, dos componentes da formulação, do tipo de forma farmacêutica (se sólida, líquida ou semissólida), do processo de manipulação, da embalagem, das condições ambientais e de armazenamento, entre outros. Por essas razões, não é possível generalizar uma data limite de uso para todos os produtos².

O que se recomenda é, pois, recorrer às informações do fabricante acerca da validade

e estabilidade do medicamento após a abertura de sua embalagem primária.

Segundo monografia sobre insulina humana NPH e insulina humana regular, que consta no Formulário Terapêutico Nacional⁵, estas insulinas devem ser armazenadas sob refrigeração, entre 2 °C e 8 °C, mantendo-se o frasco fechado e ao abrigo de ar e da luz. Após aberto, o frasco pode ser mantido à temperatura ambiente, entre 15 °C e 30 °C, ou sob refrigeração, atentando para aquecer entre as mãos antes de administrar.

Ao se analisar a bula da insulina isófana (NPH) da marca Biohulin® (Biobrás), o fabricante informa o seguinte em relação às condições de armazenagem e o seu prazo de uso: deverá ser armazenada sob refrigeração (2°C a 8°C), mas nunca no congelador. Não utilizar o produto caso tenha sido congelado. Quando *em uso*, o frasco pode ser mantido fora da geladeira, em lugar o mais fresco possível (abaixo de 30°C) e ao abrigo da luz solar. Nestas condições, o frasco pode ser mantido por até seis semanas. Recomenda-se o uso contínuo do frasco⁶.

O mesmo pode ser observado na bula da insulina regular Humulin®R (Lilly): deve-se guardar o frasco de Humulin®R em um refrigerador (2°C a 8°C), mas não no congelador. Proteger da luz. Nestas condições, o *prazo de validade* é de 36 meses. Não use Humulin®R se tiver sido congelado. Se não for possível a refrigeração, você pode manter o frasco de Humulin®R que *está sendo usado* em lugar o mais fresco possível (abaixo de 30°C), longe do calor e da luz solar direta. Após um período de 28 dias, deve-se jogar fora o frasco, mesmo se este ainda contiver insulina. Após aberto, válido por 28 dias⁷.

Conclusão

Considerando-se que as insulinas oferecidas por esta Secretaria não necessariamente serão das marcas apresentadas nestes dois exemplos, e pela impossibilidade de se generalizar ou prever os prazos de uso dos medicamentos em geral, recomendamos que sejam sempre consultados os fabricantes dos medicamentos em questão para dirimir este tipo de dúvida.

Referências

1. Fuchs F, Wannmacher L. Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan; 2010.
2. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Comissão de Farmacopeia Brasileira. Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira. 2ª edição. Brasília: Anvisa, 2011. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>.
3. Gennaro A, Marderosian A, Hanson G, Medwick T, Popovich N, Schnaare R, et. al. Remington: A Ciência e a Prática da Farmácia. 20ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. RDC 67 out 8, 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias [Internet]. Disponível em: http://www.farmacopia.ufg.br/uploads/130/original_RDC_67_de_2007.pdf.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional. 2010. [Internet]. 02 ed. Brasília:Ministério da Saúde; 2011. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/FTN_2010.pdf.
6. Biobrás. Bula Biohulin® [Internet]. Disponível em: <http://www.novonordisk.com.br/media/bulas/bio-N10ml.pdf>.
7. Eli Lilly do Brasil. Bula Humulin R [Internet]. disponível em: https://www.lilly.com.br/Inserts/Patients/Bula_HumulinR_Frasco_Pac_CDS10ABR08_20set11_v6.0.pdf