

## Dia-a-dia

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

### Pergunta

Em nossa UTI neonatal, temos, com frequência, bebês fazendo uso de nutrição parenteral e dopamina e nem sempre é possível mais de um acesso venoso. Gostaria de saber se a dopamina é incompatível com a nutrição parenteral com lipídios (3 em 1) e se pode ser administrada na mesma via de acesso da nutrição parenteral.

### Resposta

O cloridrato de dopamina é administrado por infusão intravenosa em veia de grande calibre, com auxílio de bomba ou de outro dispositivo para controle da infusão. O fármaco está disponível como solução pré-misturada pronta para infusão ou como solução concentrada. Esta última deve ser diluída antes do uso. Frequentemente, a dose da solução concentrada é adicionada a 250 mL - 500 mL de diluente compatível. A concentração usada depende das necessidades do paciente, podendo chegar a 3.200 microgramas/mL (3,2 mg/mL)<sup>1</sup>.

Embalagens intactas de dopamina devem ser armazenadas sob temperatura ambiente controlada. As soluções devem ser protegidas do calor excessivo e do congelamento. A solução deve ser descartada se estiver com coloração alterada em relação à apresentada originalmente<sup>1</sup>.

A solução concentrada de cloridrato de dopamina tem pH médio de 3,3 (2,5 a 5,0). A solução pré-misturada de cloridrato de dopamina tem pH médio de 3,3 a 3,8 (2,5 a 4,5)<sup>1</sup>.

O pH da solução é um dos fatores mais críticos na determinação da estabilidade do cloridrato de dopamina. O fármaco é estável em pH 4,0 a 6,4, quando misturado com outros fármacos em glicose 5%, mas o pH de maior estabilidade é igual ou inferior a 5,0. Em soluções alcalinas, a porção catecol da molécula sofre oxidação, ciclização e polimerização, gerando compostos coloridos, de rosa a violeta. A decomposição também é indicada pela formação de cor amarela ou marrom na solução. O medicamento deve ser descartado em tais situações<sup>1</sup>.

A compatibilidade química entre o cloridrato de dopamina e soluções para nutrição parenteral total (NPT) 3 em 1 (aminoácidos + glicose + lipídios) foi testada em alguns estudos, todos com administração em Y, obtendo-se diferentes resultados<sup>1</sup>:

1. Duas soluções de cloridrato de dopamina 1,6 mg/mL, uma em glicose 5% e outra em cloreto de sódio 0,9%, foram administradas em Y com solução de NPT. As misturas foram visualmente compatíveis por quatro horas.
2. Uma solução de cloridrato de dopamina 3,2 mg/mL, em glicose 5%, foi administrada em Y com solução de NPT. A mistura foi visualmente incompatível, com formação imediata de precipitado.
3. Uma solução de cloridrato de dopamina 3,2 mg/mL, em glicose 5%, foi administrada em Y com solução de NPT. A mistura foi visualmente compatível por quatro horas, a 23 °C.

## Conclusão

Com base nos dados acima, sugerimos que a administração concomitante de cloridrato de dopamina e solução de NPT (3 em 1) seja feita apenas como último recurso.

Como precauções, sugerimos:

- uso de um filtro de linha para proteger o paciente em caso de eventual formação de precipitado.
- monitoramento criterioso da evolução clínica do paciente.
- consulta aos fabricantes dos medicamentos utilizados.

## Referências bibliográficas

1. Trissel L. Handbook on Injectable Drugs. 16a ed. Bethesda, Maryland, USA: American Society of Health-System Pharmacists; 2013.

## Pergunta

Paciente de 28 anos, com depressão grave e psicose maníaco-depressiva, fazendo uso de risperidona 1mg, diazepam 10mg e fluoxetina 20mg. Quando o prescritor solicitou ECG, foi verificada apiculação de ondas T e não somente um aumento do intervalo QT. É sabido que tanto fluoxetina (ISRS) como risperidona podem aumentar o intervalo QT, porém a apiculação da onda T pode ser em virtude de ambos ou de algum deles isolado? Há alguma evidência na literatura que sustente a possibilidade de apiculação de ondas T por ambos medicamentos ou por algum isolado? Solicito urgência, haja vista o alto risco de morte!

## Resposta

Risperidona é um antipsicótico atípico. É utilizada para o manejo de distúrbios psicóticos sintomáticos<sup>1</sup>. Os efeitos adversos cardiovasculares associados à risperidona são: prolongamento do intervalo QT, morte súbita e síncope<sup>2</sup>.

Fluoxetina é um antidepressivo da classe dos inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRS). É indicada para o tratamento de bulimia, depressão maior, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno do pânico e transtorno disfórico pré-menstrual. Os efeitos adversos cardiovasculares associados à fluoxetina são: fibrilação atrial, parada cardíaca, disritmia cardíaca, dor no peito, hipertensão, prolongamento do intervalo QT, taquiarritmia, *torsades de pointes*, vasculite, vasodilatação e taquicardia ventricular<sup>2</sup>.

Diazepam é um benzodiazepínico de ação prolongada, com propriedades anticonvulsivante, ansiolítica, sedativa, relaxante muscular e amnésica. É usado em tratamento de curto prazo de transtornos de ansiedade grave, manejo da insônia por curto prazo, e convulsões (particularmente no manejo de estado de mal epilético e convulsões febris). Também é empregado como medicação prévia a procedimentos cirúrgicos, com o objetivo de sedar e aliviar a ansiedade. É ainda usado no manejo de sintomas de abstinência<sup>3</sup>.

## POTENCIAIS INTERAÇÕES IDENTIFICADAS

- fluoxetina + risperidona: o uso concomitante pode resultar em aumento da concentração plasmática da risperidona, aumentando o risco de efeitos adversos, incluindo o prolongamento do intervalo QT<sup>2</sup>.
- fluoxetina + diazepam: o uso concomitante pode resultar em elevação das concentrações séricas de diazepam<sup>2,4</sup>.

## ALTERAÇÃO NA ONDA T DO ELETROCARDIOGRAMA (ECG)

Diversos agentes metabólicos e farmacológicos podem alterar o ECG<sup>d</sup>, particularmente, produzindo alterações na repolarização (ST-T-U) e, algumas vezes, prolongando o QRS<sup>e</sup>. Determinadas alterações eletrolíticas ameaçadoras à vida podem ser inicialmente diagnosticadas e monitoradas pelo ECG. A hiperpotassemia produz uma sequência de alterações que geralmente se inicia por modificações da onda T, que se torna estreita e pontiaguda (onda T em tenda). Elevações adicionais do potássio extracelular acarretam alterações da condução AV<sup>f</sup>, diminuição da amplitude da onda P e prolongamento do intervalo QRS. Por fim, a hiperpotassemia grave provoca parada cardíaca por um tipo de mecanismo sinusoidal lento (padrão de onda sinusoidal), seguido de asistolia<sup>5</sup>.

Embora não tenha sido encontrada citação específica sobre a relação causal entre o uso desses fármacos e a apiculação da onda T, tal combinação não deve ser totalmente descartada. Por outro lado, sugerimos verificação do estado eletrolítico do paciente, com especial atenção para eventual hiperpotassemia, e de outras eventuais alterações que possam explicar o evento.

## Referências bibliográficas

1. McEvoy GK. AHFS: Drug Information 2015. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2015.
2. DRUGDEX<sup>®</sup> System [Internet]. Colorado: Truven Health Analytics, Greenwood Village. Acessado em 10 agosto 2016. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com/>.
3. Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. London: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Electronic version, Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Acessado 10 agosto 2016. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com/>.
4. Tatro DS. Drug Interaction Facts. Saint Louis: Wolter Kluwer Health, Facts & Comparisons; 2013.
5. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Medicina Interna de Harrison. 18<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, Artmed; 2013.

d Eletrocardiograma - ECG.

e O intervalo QRS mede o tempo total de despolarização ventricular. É medido desde o início da onda Q ou onda R até o final da onda S (ou R', se esta é a última onda). Seu valor normal é entre 0.06s e 0.10s.

O intervalo QRS inclui o conjunto de ondas que formam o complexo QRS. É prolongado nos Bloqueios de Ramo e na Síndrome de Wolff-Parkinson-White. Disponível em: <http://pt.my-ekg.com/generalidades-ecg/intervalos-segmentos-ecg.html>

f Átrio ventricular- AV.

## Pergunta

Qual a relação entre o excesso de ácido ascórbico (VITAMINA C) e o comprometimento dos rins?

## Resposta

O ácido ascórbico (vitamina C) é uma vitamina hidrossolúvel, essencial para a síntese de colágeno e reparação de tecidos. Desempenha papel significativo no metabolismo de tirosina, dos carboidratos, do ferro, na conversão de ácido fólico em ácido folínico, na síntese de lipídeos e proteínas, na resistência às infecções e na respiração celular. Oferece suporte ao sistema imunológico, em virtude da sua propriedade antioxidante, ajudando a neutralizar os radicais livres nas células<sup>1</sup>.

A eliminação das vitaminas hidrossolúveis ingeridas em quantidades fisiológicas ocorre por biotransformação e por excreção renal na sua forma ativa, em proporções variáveis para cada agente. O excesso proporcionado por doses

farmacológicas é eliminado pelo rim na forma ativa<sup>1</sup>.

Os possíveis efeitos adversos renais relacionados à altas doses de vitamina C são: nefrolitíase, uretrite inespecífica, hematúria, e com baixa frequência podem ocorrer hemólise, crises de falcização, além de relatos de nefrotoxicidade em administração parenteral<sup>1</sup>.

Como a vitamina C pode ser metabolizada em oxalato, teme-se que a suplementação crônica com altas doses possa resultar em maior prevalência de nefrolitíase. No entanto, isso não foi observado em diversos estudos, exceto em pacientes com doença renal preexistente<sup>2</sup>.

## Referências bibliográficas

1. Conselho Federal de Farmácia. Uso Racional da Vitamina C (ácido ascórbico) 2012. Disponível em: <http://www.cff.org.br/userfiles/file/cebrim/Cebrim%20Informa/Uso%20Racional.%20da%20Vitamina%20C%2018-03-2013.pdf>. Acessado em 20 Junho de 2016.
2. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Medicina Interna de Harrison. 19ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, Artmed; 2015. In: Access Medicine.