

## Dia-a-dia

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

### **Farmacêutico comunitário pergunta se há diferença farmacológica e terapêutica entre prednisona e prednisolona. Estes fármacos são intercambiáveis entre si?**

Prednisona é corticosteroide farmacologicamente inerte que requer biotransformação hepática para produzir prednisolona, sua forma terapeuticamente ativa<sup>1</sup>; dessa forma, administrando-se um ou outro fármaco, a ação farmacológica será exercida pela prednisolona.

Prednisona e prednisolona têm as mesmas indicações e posologias<sup>1</sup>.

Embora a troca de prednisona por prednisolona seja terapeuticamente adequada, como tais medicamentos não são bioequivalentes e intercambiáveis (como ocorre entre medicamentos de referência e os respectivos genéricos), tal conduta requer prescrição de médico ou odontólogo.

As principais indicações terapêuticas da prednisona e da prednisolona são listadas a seguir:<sup>2</sup>

- Adjuvante em processos inflamatórios do sistema músculo-esquelético;
- Processos alérgicos e adjuvante em anafilaxia;
- Adjuvante no tratamento da hanseníase;
- Adjuvante no tratamento de pneumonia pneumocística moderada ou grave;
- Adjuvante no tratamento com antineoplásico;
- Imunossupressão em doença autoimune;
- Asma grave persistente e asma aguda grave.

#### Referências

1. Klasco RK (Ed): Martindale: The Complete Drug Reference. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village,

Colorado, USA. [acesso em 21 Set 2012]. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/>.

2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional 2010: Rename 2010. 2a. edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/FTN\\_2010.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/FTN_2010.pdf).

### **Farmacêutica hospitalar questiona sobre viabilidade da administração intravenosa de diclofenaco sódico 75 mg, diluído em água destilada, prescrito por médico para paciente mulher, 50 anos de idade, com problema ortopédico. Quais os riscos do procedimento?**

Diclofenaco é anti-inflamatório não-esteróide (AINE), com atividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética<sup>1,2</sup>. Se justificado, o período máximo recomendado para uso de diclofenaco parenteral em um paciente é de dois dias<sup>1</sup>.

O uso de diclofenaco intravenoso é contraindicado em pacientes com comprometimento renal moderado a grave, hipovolemia ou desidratação; também não deveria ser administrado por via intravenosa a pacientes com história de diátese hemorrágica, hemorragia cerebrovascular (incluindo suspeita), ou asma, nem a pacientes submetidos à cirurgia com risco elevado de hemorragia<sup>1</sup>.

Em um estudo cujos pacientes receberam diclofenaco sódico intravenoso, foi relatada elevada incidência de trombose venosa local indolor, das veias das mãos e braços; as incidências foram de 85% (mãos) e 58% (braços). No estudo, dois grupos de pacientes (n = 149) receberam, por via intravenosa, a formulação destinada à via intramuscular; em um grupo, os pacientes receberam solução

concentrada de diclofenaco sódico (25 mg/mL) e, no outro, receberam o diclofenaco sódico diluído (5 mg/mL) em cloreto de sódio 0,9%. O diclofenaco foi administrado na dose de 1,0 mg/kg em 10 minutos. A trombose foi reduzida de forma significativa com a solução diluída, em comparação à solução concentrada de diclofenaco<sup>3</sup>.

Há citação do uso de diclofenaco sódico, por infusão intravenosa contínua ou intermitente, diluído em solução aquosa de glicose 5% ou cloreto de sódio 0,9% (ambos previamente tamponados com bicarbonato de sódio), ou administrado em bolo intravenoso. Para o tratamento de dor pós-operatória, dose de 75 mg é administrada em 30 a 120 minutos ou em bolo. A dose pode ser repetida uma vez mais, após quatro a seis horas, se necessário<sup>1</sup>.

Para prevenir dor pós-operatória, infunde-se dose inicial de 25 mg a 50 mg de diclofenaco sódico após cirurgia, em 15 a 60 minutos, seguido por 5 mg/hora, até um máximo de 150 mg/dia. Alternativamente, a dose inicial pode ser administrada em bolo, em cinco a sessenta segundos, e repetida após quatro a seis horas, se necessário, sem ultrapassar a dose máxima diária total de 150 mg<sup>1</sup>.

Contudo, é importante salientar que no Brasil, conforme bula do medicamento de referência (Voltaren®; Novartis), o diclofenaco sódico injetável se destina apenas à administração intramuscular<sup>4</sup>.

Portanto, antes de prescrever diclofenaco sódico para administração por via intravenosa, o prescritor deveria avaliar com cautela a relação risco-benefício do procedimento, pois o mesmo oferece risco de efeitos adversos importantes e, além disso, não é prática recomendada pelo próprio fabricante (uso *off label*).

O diclofenaco sódico não deve ser administrado por via intravenosa a pacientes que já estejam recebendo outros AINEs ou anticoagulantes, incluindo heparina.

#### Referências

1. Klasco RK (Ed): Martindale: The Complete Drug Reference. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. [acesso em 02 Jan 2013]. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/>.
2. McEvoy GK (Ed.). AHFS: Drug Information 2011. Bethesda: ASHP, 2011.
3. Klasco RK (Ed): Drugdex System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. [acesso em 02 Jan 2013]. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/>.

4. Novartis Biociências. Bula do medicamento Voltaren®. Bulário Eletrônico Anvisa. [acesso em 02 Jan 2013]. Disponível em: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[26188-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[26188-1-0].PDF).

### O diclofenaco sódico, comprimido de 50 mg, e o diclofenaco potássico, comprimido de 50 mg podem ser intercambiáveis?

O diclofenaco é um anti-inflamatório não-esteróide (AINE) com atividades anti-inflamatória, analgésica e antipirética<sup>1-3</sup>.

O diclofenaco potássico e o diclofenaco sódico não apresentam diferenças farmacodinâmicas (mecanismo de ação), nem farmacocinéticas (absorção, distribuição, biotransformação e eliminação) significantes. Ambos são administrados em doses similares e absorvidos na forma ácida (diclofenaco). Ademais, a porção ativa da molécula é o diclofenaco.

Em razão das opções das formas farmacêuticas disponíveis, os produtos comercializados podem diferir quanto ao tempo de início e duração da ação, o que interfere no esquema posológico a ser indicado para cada um deles. Porém, isto não resulta exclusivamente do fato de serem sais diferentes (um sódico e outro potássico).<sup>1,2</sup>

Dessa forma, as diferentes indicações das formas sódica e potássica do diclofenaco se devem quase que exclusivamente à formulação empregada (forma de liberação do fármaco):<sup>1-3</sup>

a) forma de liberação imediata: é empregada principalmente como analgésico, pois o comprimido sofre desintegração e dissolução do fármaco no estômago, produzindo início de ação mais rápido e maior pico de concentração plasmática;

b) forma de liberação retardada ou prolongada: é empregada, principalmente, em processos inflamatórios e em situações clínicas que requeiram uso prolongado do medicamento, pois o comprimido libera o fármaco de forma mais lenta, produzindo ação estendida e menor pico da concentração plasmática.

O pico da concentração plasmática é de cerca de 1 hora (média de 0,3-3 horas) para o diclofenaco potássico e cerca de 2 horas (média de 1-4 horas) para a forma sódica.

Com relação à intercambiabilidade, legalmente, o medicamento de referência somente poderá ser substituído pelo seu genérico

correspondente, por farmacêutico, sem necessidade de nova prescrição<sup>4,5</sup>. Ou seja, embora sejam terapeuticamente equivalentes, as formas sódica e potássica não são intercambiáveis entre si.

#### Referências

1. Klasco RK (Ed): Drugdex System. Thomson MICRO-MEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. [acesso em 16 Jul 2012]. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/>.
2. McEvoy GK (Ed.). AHFS: Drug Information 2011. Bethesda: ASHP, 2011.
3. Klasco RK (Ed): Martindale: The Complete Drug Reference. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. [acesso em 16 Jul 2012]. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/>.
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. RDC Nº 16/2007 - Dispõe sobre o Medicamento Genérico. Publicada no DOU em 05.03.2007. [acesso em 30 Jul 2012]. Disponível em: [http://www.sivs.org/images/stories/RDC\\_16\\_de\\_2007.pdf](http://www.sivs.org/images/stories/RDC_16_de_2007.pdf).
5. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. RDC Nº 51/2007 - Altera Regras para Prescrição e Dispensação de Medicamentos Genéricos, Referência e Similar. Publicada no DOU em 16.08.2007. [acesso em 30 Jul 2012]. Disponível em: <http://osfarmas.com.br/legislacao/124-rdc-5107-altera-regras-para-prescricao-e-dispensacao-demedicamentos-genericosreferencia-e-similares.html>.

### **Farmacêutico comunitário pergunta: Há diferença terapêutica entre o Depakote® e o Depakene®?**

Os medicamentos Depakene® e Depakote® contêm, como princípio ativo, respectivamente, o valproato de sódio e o divalproato de sódio<sup>1</sup>.

O valproato de sódio ou ácido valproico é considerado como primeira escolha para pacientes portadores de epilepsia com crises generalizadas primárias, de ausência, mioclônicas e espasmos infantis<sup>2</sup>.

Uma explicação bem detalhada sobre estas duas substâncias consta em um parecer disponível na publicação da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), de 2008. Abaixo, transcrevemos o parecer<sup>3</sup>:

O ácido valproico está disponível, além da forma de ácido, como os derivados valproato de sódio e divalproato de sódio, este último, composto estável de partes iguais de ácido valproico e valproato de sódio. As três substâncias se convertem *in vivo* na mesma forma ativa (ânion valproato) e compartilham o mesmo mecanismo de ação e tolerabilidade, embora o tipo de formulação influencie

a incidência de efeitos adversos gastrointestinais. As reações adversas mais frequentes ao uso do ácido valproico são o aumento de peso, sintomas gastrointestinais, alopecia e tremor; sedação, declínio cognitivo leve, pancreatite e hepatotoxicidade (casos fatais são relatados) também podem ocorrer. Observa-se que o uso de divalproato de sódio em formulações de liberação retardada reduz os efeitos sobre o trato gastrointestinal, em alguns pacientes, mas o risco não é de todo eliminado. Esses efeitos podem ser minimizados com a administração do valproato de sódio junto às refeições ou por meio do início da terapia com a menor dose possível, aumentando-a muito gradativamente. Não há ensaios clínicos que avaliem as diferenças clinicamente relevantes, no que diz respeito à eficácia e tolerabilidade, entre divalproato de sódio, ácido valproico e valproato de sódio. No Brasil, as preparações contendo valproato de sódio estão disponíveis na forma de comprimidos revestidos e xaropes; as com ácido valproico como comprimidos revestidos, xaropes e cápsulas gelatinosas; e o divalproato de sódio como comprimidos de liberação retardada.

Portanto, não foi encontrada evidência científica que confirmasse diferença terapêutica relevante entre o Depakote® e o Depakene®.

#### Referências

1. HIS-PROD Medicamentos-Online: Histórico de Registro de Produtos e Medicamentos. São Paulo: OptiOnline; 2013. Disponível em: <http://www1.i-helps.com/iHelps.aspx>. Acesso em: 10.01.2013.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010. 2a. edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/FTN\\_2010.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/FTN_2010.pdf).
3. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos; Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) 2008. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. Disponível em <http://www.saude.gov.br>

### **Farmacêutica comunitária pergunta se o uso de paracetamol como antipirético em pacientes com dengue pode agravar o quadro clínico.**

A dengue é uma doença febril aguda, cujo agente etiológico é um vírus da família Fla-

viviridae. A transmissão se dá por vetores artrópodes do gênero *Aedes*. Geralmente, a doença tem evolução benigna<sup>1</sup>.

Não se faz necessária confirmação etiológica no diagnóstico da dengue para se iniciar o tratamento. Caso não seja estabelecido um programa terapêutico, o paciente poderá evoluir para o óbito em cerca de 24 horas em razão da acidose metabólica e da coagulação intravascular disseminada<sup>1</sup>.

Não existe terapêutica específica para a dengue. Nos casos benignos de febre indiferenciada e febre da dengue clássica, o tratamento é sintomático, evitando-se o uso de salicilatos<sup>1</sup>.

O Ministério da Saúde recomenda tratamento sintomático, com analgésicos e antipiréticos, sendo indicada hidratação oral ou parenteral, dependendo da caracterização do paciente<sup>2</sup>.

Um estudo de coorte prospectiva mostrou que a administração precoce de dipirona em pacientes com dengue se associou a mais baixa contagem de plaquetas e a risco aumentado de desenvolvimento de dengue hemorrágica<sup>3</sup>.

Paracetamol é indicado para dor leve a moderada, febre e enxaqueca<sup>4,5</sup>.

Paracetamol é contraindicado em casos de doença hepática ativa e grave, insuficiência hepática grave e hipersensibilidade ao paracetamol ou a outros componentes da fórmula<sup>4,5</sup>.

Paracetamol deve ser utilizado com precaução em casos de<sup>4,5</sup>:

- Alcoolismo, devido ao risco aumentado de dano hepático;
- Reações de anafilaxia e hipersensibilidade. Há alguns relatos de casos de risco de morte;
- Em casos de insuficiência ou doença hepática, pode haver aumento do risco de dano ao fígado e a redução da dose será necessária;
- Com doses superiores às recomendadas,

há risco de lesão hepática incluindo hepatotoxicidade grave e morte;

- Hipovolemia, por exemplo, devido à desidratação ou perda de sangue. Há aumento do risco de lesão hepática;
- Má alimentação crônica, pois aumenta o risco de lesão hepática;
- Insuficiência renal grave (depuração de creatinina de 30 mL/min ou menos), pois aumenta o risco de dano hepático. Redução da dose pode ser necessária.

Não encontramos relato de agravo a pacientes com dengue pelo uso de paracetamol. Contudo, recomendamos que seja avaliado o risco/benefício do uso de paracetamol nos casos em que houver comprometimento hepático.

#### Referências

1. Hinrichsen SL. DIP Doenças Infecciosas e Parasitárias. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças Infecciosas e Parasitárias. Guia de bolso 8ª edição revista. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/doen\\_infecciosas\\_guia\\_bolso\\_8ed.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/doen_infecciosas_guia_bolso_8ed.pdf). Acesso em: 02.04.2013.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Uso Racional de Medicamentos Temas Seleccionados. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília - DF, 2012. Disponível em: [http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/uso\\_racional\\_medicamentos\\_temas\\_seleccionados.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/uso_racional_medicamentos_temas_seleccionados.pdf). Acesso em: 02.04.2013.
4. 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. edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/FTN\\_2010.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/FTN_2010.pdf). Acesso em: 01.04.2013.
5. Klasco RK (Ed): Drugdex System. Thomson MICRO-MEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/>. Acesso em: 01.04.2013

#### FARMACOTERAPÊUTICA

Informativo do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos do Conselho Federal de Farmácia  
SBS Qd. 01, Bl. K, Ed. Seguradoras, 8º andar  
CEP: 70.093 - 900 - Brasília/DF  
Fone: (61) 3255-6550  
Fax: (61) 3321-0819  
e-mail: [cebrim@cff.org.br](mailto:cebrim@cff.org.br)  
home page: <http://www.cff.org.br>



Conselho  
Federal de  
Farmácia