



- Carbamazepina tem sua absorção prejudicada quando administrada concomitantemente à dieta enteral. O mecanismo dessa interação não está bem descrito, mas acredita-se que carbamazepina adira à sonda. Recomenda-se diluir a suspensão de carbamazepina com igual volume de água.<sup>4</sup>
- O efeito anticoagulante da varfarina é antagonizado pela fitomenadiona (vitamina K), presente em dieta enteral.<sup>6</sup> Além disso, a biodisponibilidade do anticoagulante é comprometida por apresentar alta afinidade às proteínas.<sup>4</sup> Na tentativa de reduzir as interações, recomenda-se interromper a NE uma hora antes e reiniciá-la uma hora após a administração da varfarina.<sup>4</sup> Pode ser necessário aumentar a dose de varfarina ou substituí-la por outro anticoagulante, como heparina.<sup>3,4</sup> Pacientes que recebem NE e varfarina devem ter o tempo de protrombina cuidadosamente monitorado.<sup>3,4,6</sup>
- A biodisponibilidade de fluorquinolonas pode ser reduzida na presença de cátions multivalentes, como cálcio, magnésio, alumínio e ferro, presentes em fórmulas de NE.<sup>3,4</sup> No entanto, o comportamento dessas interações varia entre os representantes desta classe de antimicrobianos.<sup>4</sup> De uma forma geral, recomenda-se a administração desses medicamentos por via parenteral quando a via oral não for acessível. Caso seja extremamente necessária a administração por sonda, pode-se triturar os comprimidos e diluir o pó em 20 a 60 mL de água estéril, imediatamente antes da administração;<sup>3,4</sup> nesse caso, deve-se interromper a NE uma hora antes e reiniciá-la duas horas após.<sup>4</sup> Suspensão de ciprofloxacino não deve ser administrada através de sonda devido à possibilidade de adesão e oclusão.<sup>4</sup>
- Laxantes, como metilcelulose e psyllum, não podem ser administrados por sonda, pois intumescem e obstruem a via quando misturados com fluidos. Para pacientes que requeiram efeito laxativo, pode-se considerar a adição de fibras à fórmula de NE.<sup>3</sup>

## Conclusão

A administração de medicamentos por sondas de nutrição enteral é uma prática comum, mas muitas vezes realizada de forma alheia a critérios técnicos adequados. Melhorar o conhecimento sobre este tema entre os profissionais envolvidos nos cuidados ao paciente pode evitar problemas de eficácia e segurança em tratamentos farmacológicos e prevenir transtornos ao paciente e à dieta estabelecida. Enfermeiros, nutricionistas e médicos devem ser estimulados a discutir com os farmacêuticos a melhor conduta farmacológica em pacientes submetidos à nutrição enteral.

**Nota:** Agradecemos à farmacêutica Tâmara Natasha G. Andrade, do Laboratório de Ensino e Pesquisa em Farmácia Social da Universidade Federal de Sergipe (LEPFS- UFS) pelas contribuições a este artigo.

## Referências bibliográficas

1. Gevaerd SR, Fabre MES, Búrigo T, Carneiro CM, Medina LR, Pastore JA, et al. Impacto da terapia nutricional enteral ambulatorial em pacientes oncológicos. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica* 2008; 23(1): 41-5.
2. Hanssens Y, Woods D, Alsulaiti A, Adheir F, Al-Meer N, Obaidan N. Improving Oral Medicine Administration in Patients with Swallowing Problems and Feeding Tubes. *The Annals of Pharmacotherapy* 2006 December; 40: 2142-7.
3. Beckwith MC, Feddema SS, Barton RG et al. A guide to drug therapy in patients with enteral feeding tubes: dosage form selection and administration methods. *Hospital Pharmacy* 2004; 39(3):225-37.
4. Williams NT. Medication administration through enteral feeding tubes. *American Journal of Health-System Pharmacists* 2008; 65:2347-57.
5. Ferreira TRAS, Reis AMM. Terapia nutricional enteral. In: Gomes MJVM, Reis AMM. *Ciências Farmacêuticas: Uma Abordagem em Farmácia Hospitalar*. 1ª Ed. São Paulo: Atheneu, 2000.
6. Reis AMM, Ferreira TRAS. Administração de medicamentos através de cateteres de nutrição enteral. In: Gomes MJVM, Reis AMM. *Ciências Farmacêuticas: Uma Abordagem em Farmácia Hospitalar*. 1ª Ed. São Paulo: Atheneu, 2000.

# Evidência Farmacoterapêutica<sup>c</sup>

## Paliperidona para pacientes com esquizofrenia

Invega® (Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.); comprimidos revestidos de liberação prolongada com 3 mg, 6 mg, 9 mg, 12 mg.

★★ **Não Apresenta Novidade:** fármaco não oferece vantagem em relação aos existentes.<sup>d</sup>

Esquizofrenia é uma doença mental crônica, caracterizada por sinais e sintomas positivos (delírio, alucinações auditivas, ilusões, agitação extrema, crises agressivas, comportamentos

destrutivos e desagregação do pensamento) e negativos (embotamento afetivo, dificuldade de julgamento e de atenção, desorganização do pensamento e falta de motivação). Os sinais e sintomas positivos, ao contrário dos negativos, respondem facilmente ao tratamento.<sup>1,2</sup>

O início das manifestações ocorre na vida adulta (idade média de 25 anos), sendo mais precoce em homens do que em mulheres.<sup>1,2</sup> Os fatores de risco incluem história familiar (embora não tenham sido identificados genes importantes para esquizofrenia), complicações obstétricas, dificuldades do desenvolvimento, infecções do sistema nervoso central na infância, uso de maconha e abalo emocional. A contribuição precisa desses fatores e o modo com que eles podem interagir não são claros.<sup>2</sup>

<sup>c</sup> A Seção Evidência Farmacoterapêutica é resultado do Projeto Avaliação de Medicamentos Novos no Brasil, do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebim). Coordenação: Dr. Rogério Hoefler. Consultores: Dra. Alessandra Carvalho Goulart, Dr. Aroldo Leal da Fonseca, Dr. Carlos César Flores Vidotti, Dra. Emilia Vitória da Silva, Dra. Isabela Judith Martins Benseñor, Dra. Liana Holanda Leite, Dr. Marcus Tolentino Silva, Dr. Paulo Sérgio Dourado Arrais, Dr. Tarcísio José Palhano. Estagiária: Betânia Ferreira Leite.

<sup>d</sup> Classificação do medicamento:

★★★★ **Novidade Terapêutica Especial:** fármaco eficaz para uma situação clínica que não possuía tratamento medicamentoso adequado.

★★★★ **Melhora Terapêutica de Interesse:** fármaco apresenta melhor eficácia e (ou) segurança em relação aos existentes.

★★★ **Utilidade Eventual:** fármaco oferece modesta vantagem em relação aos existentes. Pode ser útil em alguma situação clínica eventual.

★★ **Não Apresenta Novidade:** fármaco não oferece vantagem em relação aos existentes.

★ **Experiência Clínica Insuficiente:** os ensaios clínicos e a literatura disponível sobre o fármaco são insuficientes e não permitem estabelecer conclusões significativas.



Para realizar o diagnóstico específico, é necessário excluir causas orgânicas e reconhecer as manifestações que compõem as síndromes, evidenciando nítida ruptura no desenvolvimento da personalidade. São essenciais ao diagnóstico de esquizofrenia: i. perda progressiva da sociabilidade, com deterioração de autocuidados; ii. perda de limites do ego, com incapacidade de se reconhecer como indivíduo; iii. graves perturbações no pensamento lógico; iv. autismo; v. alucinações auditivas; vi. ilusões, idéias delirantes persecutórias e de grandeza; e vii. duração de pelo menos 6 meses.<sup>3</sup>

A doença afeta aproximadamente 1% da população mundial e é responsável por cerca de 25% das internações psiquiátricas.<sup>4</sup> Estudo multicêntrico de morbidade psiquiátrica em áreas urbanas estimou taxas de prevalência de 0,3%, 0,9% e 2,9% na população com idade acima de 14 anos, em Brasília, São Paulo e Porto Alegre, respectivamente.<sup>1,3</sup>

A esquizofrenia e transtornos esquizofreniformes podem ser manejados em dois momentos distintos: fase aguda e fase de manutenção.<sup>3</sup>

Na fase aguda (surto psicótico), os objetivos terapêuticos são redução dos sinais e sintomas, prevenção de danos advindos da agressividade e melhora do comportamento social do indivíduo. Medicamentos antipsicóticos (principalmente os mais sedativos) são indicados em quase todos os episódios psicóticos agudos. A tranquilização instala-se rapidamente. O controle adicional ocorre mais lentamente, tornando-se evidente ao fim de uma a duas semanas de tratamento. Aproximadamente 60% dos pacientes tratados por seis semanas atingem remissão completa ou experimentam apenas sinais e sintomas leves, em comparação a apenas 20% dos pacientes em grupo placebo. Nesta fase, os medicamentos mais usados são clorpromazina, clozapina, risperidona, haloperidol, olanzapina, amisulprida, quetiapina e sertindol.<sup>3</sup>

Na fase de manutenção, o objetivo é manter o paciente assintomático ou, ainda, melhorar o nível de funcionamento e qualidade de vida, além de reduzir as recaídas. Cerca de 80% dos pacientes apresentam novos surtos e disfunção continuada. Somente um em cada seis pacientes permanece livre de sinais e sintomas e sem necessidade de medicamentos nos 10-15 anos após um primeiro surto. Observa-se que o uso continuado de antipsicóticos, após a melhora do surto, reduz as taxas de recidiva. Revisões sistemáticas evidenciaram que o uso continuado de antipsicóticos, por no mínimo seis meses após um episódio agudo, reduz a incidência de recidivas, comparativamente a não-tratamento ou placebo, e que esse benefício pode ser observado por até dois anos.<sup>1</sup> Nesta fase, utilizam-se menores doses possíveis de antipsicóticos para manter o controle e reduzir a incidência de efeitos adversos extrapiramidais. Os fármacos mais usados para manutenção são haloperidol, clozapina e risperidona.<sup>3</sup>

Quando o paciente não responde a dois ou três tratamentos com dois antipsicóticos convencionais (empregados em doses plenas ao menos por seis semanas) nos cinco anos precedentes, fica caracterizada a refratariedade, que ocorre em aproximadamente 30% (10-45%) dos esquizofrênicos. Usualmente, a refratariedade está associada à não-adesão ao tratamento.<sup>1,2</sup>

Independente da forma de apresentação, a esquizofrenia tem uma forte tendência a recorrer. Cerca de três quartos das pessoas com esquizofrenia sofrem recaídas, principalmente nos seguintes casos: i. tratamento inicial tardio; ii. isolamento social; iii. história familiar; iv. estilo de vida típico de países industrializados; v. gênero masculino; e vi. uso de substâncias psicoativas de abuso. Geralmente, o uso de fármacos é bem sucedido no tratamento de sinais e sintomas positivos, mas até um terço das pessoas tem pouco benefício; já os sinais e sin-

tomas negativos são notoriamente difíceis de tratar. Cerca de 50% das pessoas com esquizofrenia não aderem ao tratamento em curto prazo, dado que é ainda maior em longo prazo.<sup>2</sup>

Normalmente, a eficácia e a segurança dos tratamentos de esquizofrenia são avaliadas por meio de escalas subjetivas, como: i. *Positive and Negative Syndrome Scale* - PNSS; ii. *Clinical and Global Impression Scale-Severity* - CGI-S, que considera sintomas e funções do cotidiano; e por intermédio de dados objetivos: i. taxa de recaída; ii. adesão ao tratamento (melhora clínica, redução de sinais e sintomas psicóticos); e iii. efeitos adversos ao tratamento.<sup>2</sup>

Risperidona é um antagonista dos receptores D2 dopaminérgico, 5-HT<sub>2</sub> serotoninérgico,  $\alpha$ 1 e  $\alpha$ 2 adrenérgico e H1 histaminérgico.<sup>5</sup> Trata-se de um antipsicótico atípico, entre os muitos disponíveis, que não apresenta vantagem tangível sobre antipsicóticos típicos como o haloperidol. Paliperidona (9-hidroxisperidona) é o principal metabólito ativo da risperidona.<sup>6,7</sup>

Uma revisão sistemática,<sup>8</sup> que incluiu cinco ensaios clínicos randomizados (n = 1647 pacientes), teve como objetivo comparar os efeitos da paliperidona oral com qualquer outro tratamento para pessoas com esquizofrenia ou com distúrbios esquizofrênicos. A paliperidona foi mais eficaz que placebo, mas não foi comparada a tratamento farmacológico de referência. Assim como ocorre com a risperidona, os pacientes que usaram paliperidona apresentaram taquicardia, distúrbios extrapiramidais e ganho de peso, além de significativa elevação na concentração de prolactina sérica.

Os principais ensaios clínicos publicados,<sup>9-11</sup> que avaliaram a eficácia da paliperidona, foram simples comparações versus placebo, com curto prazo de seguimento (seis semanas). Além disso, a taxa de abandono nesses estudos foi muito elevada, o que pode comprometer os resultados.

Até este momento, os ensaios clínicos publicados não foram capazes de demonstrar que a paliperidona é mais eficaz e/ou segura que haloperidol, risperidona, ou outro antipsicótico. Dessa forma, as evidências disponíveis são insuficientes para recomendar o uso do novo fármaco como tratamento de primeira ou segunda linha de esquizofrenia.

O valor estimado para aquisição de paliperidona, para um mês de tratamento de esquizofrenia, pode ser cerca de 270% superior ao valor estimado para risperidona e cerca de 1.800% superior em relação ao haloperidol.<sup>12</sup>

Última revisão: 05.06.2009

## Referências bibliográficas:

1. Wannmacher L. Antipsicóticos atípicos: mais eficazes, mais seguros? Uso Racional de medicamentos: temas selecionados 2004; 1(12): 1-6. Disponível em: [http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/HSE\\_URM\\_APS\\_1104.pdf](http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/HSE_URM_APS_1104.pdf). Acesso em: 04.05.2009.
2. Nadeem Z, McIntosh A, Lawrie S. Mental health: Schizophrenia. In: Clinical Evidence. London: BMJ Publishing Group; 2007. Search date September 2005. Disponível em: <http://www.clinicalevidence.com>. Acesso em: 22.04.2009.
3. Moreira LB, Costa AF, Fuchs FD. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC (Eds). Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
4. Picon PD, Beltrame A (Orgs.). Esquizofrenia Refratária. In: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Departamento de Sistemas de Redes Assistenciais. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: medicamentos excepcionais. Brasília: Ministério da Saúde, 2002. Disponível em: [http://dtr2001.saude.gov.br/sas/dsra/protocolos/do\\_e19\\_01.pdf](http://dtr2001.saude.gov.br/sas/dsra/protocolos/do_e19_01.pdf). Acesso em: 04.05.2009.



5. Sweetman S (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, MICRO-MEDEX, Greenwood Village, Colorado, 2009. Disponível em: [www.portaldapesquisa.com.br](http://www.portaldapesquisa.com.br). Acesso em 05.06.2009.
6. Paliperidone: just a metabolite of risperidone, a neuroleptic soon off-patent. In: New products. Prescrire International 2007; 16(92): 236-7.
7. Paliperidone (Invega) for schizophrenia. In: National Prescribing Service. Rational Assessment of Drugs and Research, April 2008. Disponível em: [http://www.nps.org.au/\\_data/assets/pdf\\_file/0005/35546/NPSRADAR\\_paliperidone\\_Invega\\_for\\_schizophrenia.pdf](http://www.nps.org.au/_data/assets/pdf_file/0005/35546/NPSRADAR_paliperidone_Invega_for_schizophrenia.pdf). Acesso em: 04.05.2009.
8. Nussbaum A, Stroup TS. Paliperidone for schizophrenia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2008. Oxford: Update Software. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>. Acesso em: 04.05.2009.
9. Davidson M, Emsley R, Kramer M, Ford L, Pan G, Lim P, Eerdekens M. Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. Schizophrenia Research 2007; 93:117-30.
10. Kramer M, Simpson G, Maciulis V, Kushner S, Vijapurkar U, Lim P, Eerdekens M. Paliperidone extended-release tablets for prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Journal of Clinical Psychopharmacology February 2007; 27(1):6-14.
11. Marder S, Kramer M, Ford L, Eerdekens E, Lim P, Eerdekens M, Lowy A. Efficacy and safety of paliperidone extended-release tablets: results of a six-week, randomized, placebo-controlled study. Biol Psychiatry 2007; 62:1363-70.
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED. Lista de preços de fábrica e máximos ao consumidor. Atualizada em: 10.03.2009. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/monitora/cmed/legis/comunicados/lista\\_conformidade.pdf](http://www.anvisa.gov.br/monitora/cmed/legis/comunicados/lista_conformidade.pdf). Acesso em: 28.04.2009.

## Farmacovigilância

### Paliperidona: retirada do pedido para extensão de indicação na Europa

A Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency – EMEA*) foi formalmente notificada pela Janssen-Cilag International N.V., da decisão de retirar o pedido para uma extensão de indicação para o fármaco paliperidona (Invega®), em comprimidos de liberação prolongada.

O Invega® teria como nova indicação o tratamento de episódios maníacos agudos associados com distúrbio bipolar I. A primeira autorização de comercialização na União Europeia, em 25 de junho de 2007, ainda válida, é para o tratamento de esquizofrenia.

No documento oficial, o fabricante do Invega® informou que a retirada baseava-se em avaliação cujos resultados obtidos foram insuficientes para sustentar a aprovação do novo uso.

#### Referência:

Press Release, Doc. Ref. EMEA/683633/2008 of 17 December 2008 at [http://list.emea.europa.eu/mailman/listinfo/press\\_group](http://list.emea.europa.eu/mailman/listinfo/press_group).

Texto traduzido e adaptado de: Regulatory Action and News. Paliperidone: withdrawal of application for extension of indication. WHO Drug Information 2009; 23 (1): 36.

## Uso “Contínuo” de Medicamentos

O artigo “Segurança do uso contínuo de inibidores da bomba de prótons”, publicado na edição anterior deste boletim, suscitou pertinente crítica de um leitor\* sobre o emprego impróprio do termo “uso contínuo”; por isso, a seguir transcrevemos ponderações publicadas pelo mesmo no Alerta Terapêutico do CIM/SMS/SP.

Sobre o uso do termo “uso contínuo”:

*“A expressão ‘uso contínuo’ constante de receitas (muito frequente na prescrição de outros fármacos, e assim o raciocínio seguinte é igualmente válido), é imprecisa e não tem base terapêutica racional, pois não indica a duração do*

*tratamento, e se ele for prolongado, o que pode ocorrer em cada renovação de receita, por exemplo, a cada três ou seis meses, é necessário que seja feita nova prescrição, quando então o paciente deve ser avaliado quanto ao efeito terapêutico e sinais e sintomas de efeitos adversos.”*

Sobre o uso racional de omeprazol:<sup>1</sup>

*“... é necessário que os prescritores empreguem omeprazol em situações clínicas bem definidas, na menor dose possível e no menor tempo possível, considerando opções de tratamento para o não emprego de IBP se elas estiverem disponíveis.”*

1. Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo. Coordenação da Atenção Básica. Área Técnica de Assistência Farmacêutica. Centro de Informação sobre Medicamentos. Alerta Terapêutico: Uso racional de omeprazol. Junho, 2009.

\*Nota: Agradecemos ao Dr. José Ruben de Alcântara Bonfim pela contribuição.