

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE FARMÁCIA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO II

FRANCIELI SCHMITZ DOS SANTOS

**PERÍODO PERIOPERATÓRIO: A FARMACOTERAPIA NA ABORDAGEM
MULTIMODAL**

FLORIANÓPOLIS
2019

FRANCIELI SCHMITZ DOS SANTOS

**PERÍODO PERIOPERATÓRIO: A FARMACOTERAPIA NA ABORDAGEM
MULTIMODAL**

Trabalho Conclusão do Curso de Graduação
em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde
da Universidade Federal de Santa Catarina
como requisito para a obtenção do Título de
Farmacêutica.

Orientadora: Prof.^a Luciana Maria Kerber.

FLORIANÓPOLIS
2019

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, que permitiu que tudo isso acontecesse ao longo de minha vida, e não somente nestes anos como universitária, mas que em todos os momentos é o maior mestre que alguém pode conhecer.

Aos meus pais, Domingos e Helena, minha irmã Graziela, meus sobrinhos Monique e Gabriel, e meu namorado Matheus, que souberam entender os momentos de ausência e desespero, transmitindo fé, amor, alegria, determinação, paciência e coragem.

À minha professora orientadora Luciana, obrigada por aceitar a orientação deste trabalho, obrigada pelo rigor, calma, incentivo e empenho constante, pois estes foram pontos-chaves para realização do mesmo.

Aos meus amigos que, embora a rotina não permita a presença física, sempre vibraram com minhas conquistas. Sintam-se abraçados.

Às minhas amigas Stéphanie e Regiane, que se fizeram presente durante o processo de elaboração deste trabalho, o apoio de vocês facilitou minha caminhada.

Às farmacêuticas excepcionais que acompanhei ao longo dos estágios realizados, que me engrandeceram com tamanho conhecimento transmitido, mostrando-me que o caminho na maioria das vezes não é fácil, porém não é impossível.

À Universidade Federal de Santa Catarina, por ter me concedido a oportunidade de um estudo de excelência e também pelas oportunidades oferecidas ao longo da graduação.

RESUMO

O período perioperatório refere-se ao momento em que o paciente é informado da necessidade de uma intervenção cirúrgica, sua reabilitação e o retorno às atividades cotidianas, e é composto por três etapas: pré-operatório, intraoperatório e pós-operatório. Este período é um momento importante para recuperação do paciente, pois há processos e procedimentos diferentes que influenciam diretamente a sua saúde. Após a realização de muitos estudos, pesquisadores da área propuseram intervenções para melhorar as etapas do perioperatório. Dentre elas, há a utilização de medicamentos para intervir nos procedimentos do perioperatório. Desse modo, o presente trabalho teve como objetivo o manejo dos medicamentos dentro de uma abordagem multimodal no período perioperatório de acordo com os preceitos do protocolo *Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)*. Foram foco de discussão os principais medicamentos utilizados para prevenção de infecção de sítio cirúrgico, prevenção de tromboembolismo venoso e manejo de náuseas e vômitos pós-operatório, abordando as vias de administração, tempo de uso e doses indicadas, quesitos que modificam a recuperação do paciente quando utilizados de maneira errônea. A cefazolina é o antimicrobiano mais recomendado para profilaxia, devido as suas características farmacológicas e farmacocinéticas, e deve ser administrada uma hora antes da incisão. Caso necessite cobertura contra patógenos anaeróbicos, foi indicado realizar associação com metronidazol ou gentamicina. Para prevenção de tromboembolismo venoso, o principal fármaco é a enoxaparina, sendo administrado 40 mg via subcutânea por um período de até quatro semanas. No caso de náuseas e vômitos pós-operatório, é recomendado para pacientes de alto risco, uma abordagem multifatorial, associando antieméticos, anestesia intravenosa e redução no uso de opioides. Foi constatado na revisão que é muito importante o acompanhamento dos medicamentos dentro do período perioperatório.

Palavras-chave: Farmacoterapia; Perioperatório Multimodal; Farmacêutico Clínico.

ABSTRACT

The perioperative period refers to the moment when the patient is informed of the need for a surgical intervention, its rehabilitation and the return to daily activities, and is composed of three stages: preoperative, intraoperative and postoperative. This period is an important time for patient recovery, as there are different processes and procedures that directly influence their health. After many studies, researchers in the area have proposed interventions to improve perioperative stages. Among them, there is the use of medications to intervene in perioperative procedures. Thus, the present work aimed at the management of drugs within a multimodal approach in the perioperative period according to the precepts of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocol. The main drugs used for prevention of surgical site infection, prevention of venous thromboembolism and management of postoperative nausea and vomiting were the focus of the discussion, as well as the routes of administration, time of use and doses indicated, which modify the recovery when misused. Cefazolin is the most recommended antimicrobial for prophylaxis because of its pharmacological and pharmacokinetic characteristics and should be administered one hour before incision. If coverage against anaerobic pathogens is required, an association with metronidazole or gentamicin has been indicated. For prevention of venous thromboembolism, the main drug is enoxaparin, being administered 40 mg subcutaneously for up to four weeks. In the case of postoperative nausea and vomiting, a multifactorial approach combining antiemetics, intravenous anesthesia and reduced opioid use is recommended for high risk patients. It was found in the review that the monitoring of medications within the perioperative period is very important.

Keywords: Pharmacotherapy; Perioperative Multimodal; Clinical Pharmacist.

LISTA DE QUADROS

Quadro 01 – Classificação do potencial de contaminação da incisão cirúrgica.....	17
Quadro 02 – Medidas perioperatórias recomendadas pela OMS para prevenção de ISC.....	18
Quadro 03 – Parâmetros Farmacocinéticos da Cefazolina.....	22
Quadro 04 – Parâmetros Farmacocinéticos da Vancomicina.....	29
Quadro 05 – Parâmetros Farmacocinéticos da Clindamicina.....	33
Quadro 06 – Parâmetros Farmacocinéticos do Metronidazol.....	35
Quadro 07 – Parâmetros Farmacocinéticos do Gentamicina.....	38
Quadro 08– Fatores que influenciam parâmetros farmacocinéticos da Gentamicina.....	39
Quadro 09 –Estratificação e Orientações para a prevenção do TEV em pacientes cirúrgicos.	42
Quadro 10 – Parâmetros Farmacocinéticos da Heparina.....	45
Quadro 11 – Parâmetros Farmacocinéticos da Enoxaparina.....	47
Quadro 12 - Escore de Risco de NVPO.....	50
Quadro 13 – Parâmetros Farmacocinéticos da Ondansetrona	52
Quadro 14 – Estimação das potências dos Corticoides.....	55

SUMÁRIO

1. INTRODODUÇÃO	909
1.1 A PROFILAXIA ANTIMICROBIANA	111
1.2 A PROFILAXIA DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO	122
1.3 A PROFILAXIA DE NÁUSEAS E VÔMITOS PÓS-OPERATÓRIO	133
1.4 OBJETIVOS	155
1.4.1 Objetivo Geral	155
1.4.2. Objetivos Específicos	155
2. METODOLOGIA	166
3. ACOMPANHAMENTO DOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS DENTRO DO PROTOCOLO ERAS — ANTIMICROBIANOS	177
3.1 INFECCÕES DE SÍTIO CIRÚRGICO.....	177
3.2 O USO DE ANTIMICROBIANOS NA PROFILAXIA CIRÚRGICA	19
4. PRINCIPAIS AGENTES FARMACOLÓGICOS DA PROFILAXIA ANTIMICROBIANA	200
4.1 CEFAZOLINA – CEFALOSPORINA DE 1ª GERAÇÃO	211
4.1.1 Indicações cirúrgicas e doses recomendadas	233
4.1.2 Pacientes obesos	244
4.1.3 Cuidados especiais em preparo e administração da Cefazolina	255
4.1.4 Efeitos adversos da Cefazolina	266
4.1.5 Interações medicamentosas e interferência em testes laboratoriais	277
4.1.6 Pacientes alérgicos a β-lactâmicos	277
4.2 CLORIDRATO DE VANCOMICINA – GLICOPEPTÍDEO TRICÍCLICO.....	2828
4.2.1 Indicações cirúrgicas e doses recomendadas	290
4.2.2 Cuidados especiais em preparo e administração da Vancomicina	300
4.2.3 Efeitos adversos da Vancomicina	311
4.2.3 Interações Medicamentosas	322
4.3 CLINDAMICINA - LINCOSAMIDAS.....	322
4.3.1 Indicações cirúrgicas e doses recomendadas	333
4.3.2 Cuidados especiais em preparo e administração da Clindamicina	344
4.3.3 Efeitos adversos da Clindamicina	344
4.3.4 Interações medicamentosas	355
4.4 METRONIDAZOL – NITROIMIDAZÓLICOS	355
4.4.1 Indicações cirúrgicas e doses recomendadas	366
4.4.2 Cuidados especiais em preparo e administração do Metronidazol	366

4.4.3 Efeitos adversos do Metronidazol.....	377
4.4.4 Interações medicamentosas.....	377
4.5 GENTAMICINA – AMINOGLICOSÍDEOS.....	377
4.5.1 Indicações cirúrgicas e doses recomendadas.....	39
4.5.2 Cuidados especiais em preparo e administração da Gentamicina.....	400
4.5.3 Efeitos Adversos.....	400
4.5.4 Interações medicamentosas.....	400
5. PRINCIPAIS AGENTES FARMACOLÓGICOS NA PROFILAXIA DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO.....	411
5.1 MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS.....	443
5.2 HEPARINA NÃO FRACIONADA.....	444
5.2.1 Doses recomendadas.....	455
5.2.2 Cuidados especiais em preparo e administração da Heparina.....	455
5.2.3 Efeitos adversos.....	466
5.3 ENOXAPARINA SÓDICA – HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR (HBPM).....	466
5.3.1 Acompanhamento do efeito antitrombótico.....	477
5.3.2 Doses recomendadas.....	477
5.3.2 Ajuste de dose.....	48
5.3.3 Cuidados especiais em preparo e administração da Enoxaparina Sódica.....	48
6. PRINCIPAIS AGENTES FARMACOLÓGICOS NA PROFILAXIA DE NÁUSEAS E VÔMITOS PÓS-OPERATÓRIO.....	4949
6.1 CLORIDRATO DE ONDANSETRONA – INIBIDOR SELETIVO RECEPTOR 5-HT ₃	522
6.1.1 Doses recomendadas.....	522
6.1.2 Cuidados especiais em preparo e administração da Ondansetrona.....	533
6.1.3 Efeitos adversos.....	53
6.2 DEXAMETASONA – GLICOCORTICÓIDE SINTÉTICO.....	544
6.2.1 Doses recomendadas.....	555
6.2.2 Cuidados especiais em preparo e administração da Dexametasona.....	555
6.2.3 Efeitos adversos.....	566
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	57
REFERÊNCIAS.....	58
ANEXOS.....	68

1. INTRODUÇÃO

O período perioperatório refere-se ao momento em que o paciente é informado da necessidade de uma intervenção cirúrgica, sua reabilitação e o retorno às atividades cotidianas, e é composto por três etapas: pré-operatório, intraoperatório e pós-operatório (GOODMAN; SPRY, 2017). O período perioperatório contempla ainda diversas atividades, dentre as quais estão inclusas a educação do paciente, para reduzir ansiedade e diminuir riscos potenciais de complicação no procedimento cirúrgico; o controle da glicemia, para evitar hiperglicemia; a verificação de alergias prévias, para evitar reações anafiláticas; o preparo gastrointestinal, para evitar a liberação acidental do conteúdo intestinal; o esvaziamento vesical; cuidados de higiene do preparo de pele, para controle de contaminação, e quando necessário a suspensão do uso de anticoagulantes para evitar riscos de sangramento durante o intraoperatório (AMANTE *et al.* 2016; BRUNNER *et al.* 2005).

Por muito tempo, a equipe cirúrgica não utilizava processos comprovados por evidências para justificar suas intervenções em procedimentos cirúrgicos (BOITANO *et al.*, 2018; SÁNCHEZ-JIMÉNEZ *et al.*, 2014). Um exemplo disso é a preparação mecânica do intestino em cirurgias colorretais, pois, para essas cirurgias, o retorno da função intestinal é primordial na recuperação do paciente. A conduta de preparação mecânica do intestino afeta de forma negativa a recuperação do paciente, assim como o jejum pré e pós-operatório prolongado, o uso de opioides e a imobilização (SÁNCHEZ-JIMÉNEZ *et al.*, 2014; KEHLET, 1997).

Henrik Kehlet (1997) analisou a modificação funcional gerada pelos procedimentos cirúrgicos e constatou que, caso a resposta de ativação das cascatas biológicas ultrapasse o limiar fisiológico, o procedimento cirúrgico pode gerar destruição celular. A fim de minimizar a resposta do organismo à cirurgia, Kehlet e Mogensen (1999) iniciaram uma abordagem multimodal na recuperação do paciente e realizaram um estudo introduzindo medidas inovadoras para recuperação e redução da permanência hospitalar em pacientes submetidos à sigmoidectomia aberta. As medidas propostas pelos autores foram testadas frente aos procedimentos tradicionais. Os autores concluíram que, com a abordagem multimodal, houve diversos benefícios, como a redução no período de internação, passando para dois dias em vez de dez, a diminuição de gastos hospitalares e menores taxas de morbidade depois da cirurgia.

Com isso, foi criado o conceito de “*fast-track*”, cujo objetivo é implementar condutas que diminuam o estresse fisiológico relacionado a procedimentos cirúrgicos, reduzindo, assim, as complicações pós-operatórias (KEHLET; WILMORE, 2005). O relato de Kehlet e Mogensen (1999) foi recebido com descrença pelos estudiosos da época, contudo, impulsionou a formação de uma equipe para explorar e melhorar as condutas em pacientes submetidos a cirurgias colorretais. A otimização da assistência perioperatória passou a ser vista como primordial, uma vez que procedimentos cirúrgicos envolvem estresse fisiológico e disfunção orgânica do órgão afetado, causando dor, náusea, vômito e íleo paralítico que prolongam o tempo de internação hospitalar (LJUNGQVIST; SCOTT; FEARON, 2017; SOFFIN; YADEAU, 2016; KEHLET, 1997).

Após vários estudos acerca da assistência perioperatória, em 2010, na Suécia, uma equipe médico-acadêmica multidisciplinar criou o *ERAS Society* para divulgar os conceitos do *Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)*¹ (LJUNGQVIST; YOUNG-FADOK; DEMARTINES, 2017) e redigir diretrizes para aperfeiçoar a assistência no período perioperatório que diminuíssem o estresse desse período e a disfunção orgânica, além de agilizar a recuperação no pós-operatório (GUSTAFSSON *et al.*, 2019). Em síntese, o *ERAS* é um programa de recuperação acelerada, baseado em evidências científicas e com um olhar multidisciplinar para o manejo perioperatório, contemplando atividades relacionadas à assistência nesse período. O objetivo do projeto é aprimorar a recuperação do paciente, reduzindo o tempo de internação hospitalar, os gastos em saúde e os riscos de complicações ou reinternações (GREER *et al.*, 2017).

Atualmente, estão disponíveis os seguintes protocolos: recomendações perioperatórias para cirurgias ginecológicas e oncológicas, cistectomia radical para câncer de bexiga, cirurgias cardíacas, gastrectomias, pancreatoduodenectomia, cirurgias colorretais, cirurgia eletiva retal/pélvica, cirurgia bariátrica, hepatectomias, esofagectomias e cirurgia para câncer de pulmão. As orientações dos protocolos são apresentadas, conforme o *ERAS Society* (2019), em dois módulos: ações gerais de procedimentos cirúrgicos e aspectos específicos de cada cirurgia. Diversos trabalhos sugerem que o *ERAS* diminui as complicações pré-operatórias (MCGINIGLE *et al.*, 2019; TEIXEIRA *et al.*, 2019; BROWN *et al.*, 2018; BOITANO *et al.*, 2018; CHIU *et al.*, 2018; GREER *et al.*, 2017; PADURARU *et al.*, 2017).

1 *Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)*: Recuperação aprimorada após a cirurgia. Neste trabalho, será utilizado o termo original em inglês, com abreviatura em sua língua de origem.

Na cirurgia colorretal eletiva, das vinte e duas estratégias para otimizar o período perioperatório, nove possuem elementos farmacológicos para alcançar uma menor taxa de complicações pós-operatórias (GUSTAFSSON *et al.*, 2019). O protocolo *ERAS* possui etapas que incluem diversos tipos de farmacoterapia para intervir nos procedimentos do perioperatório, ou seja, etapas em que a presença do farmacêutico é necessária. Os principais cuidados terapêuticos a serem desempenhados por farmacêuticos no centro cirúrgico incluem aqueles relacionados aos medicamentos pré-anestésicos, à profilaxia do tromboembolismo venoso (TEV), à profilaxia antimicrobiana, à preparação da pele, ao protocolo anestésico padrão, à profilaxia de náuseas e vômito pós-operatório, ao manejo fluido e analgesia perioperatório e ao controle glicêmico pós-operatório, conforme o Anexo A (LOVELY *et al.*, 2019).

Há inúmeros trabalhos que relatam a eficiência da prática farmacêutica na clínica da alta complexidade, como, por exemplo, a indicação do antimicrobiano correto à equipe para profilaxia cirúrgica e a melhora na adesão das diretrizes estabelecidas através da colaboração com os cirurgiões; redução das omissões não intencionais de medicamentos pós-operatórios, através de registro do farmacêutico no prontuário; redução de sangramentos e de hospitalizações por conta da utilização de anticoagulantes orais; monitoramento no uso de medicamentos que aumentam o risco de queda; cuidados e monitorização de analgésicos entre outros (HALE *et al.*, 2018; HARVEY; BRAD; WILSON, 2018; RICHTER, 2018; AHMED *et al.*, 2017; DEZIA *et al.*, 2017; SUGGETT; MARRIOTT, 2016; ZHOU *et al.*, 2016; HASSAN *et al.*, 2014; MAROTTI; KERRIDGE; GRIMER, 2011).

Este trabalho aborda as seguintes etapas farmacológicas do *ERAS*: a profilaxia antimicrobiana, a profilaxia do tromboembolismo venoso (TEV) e profilaxia de náuseas e vômito pós-operatório (NVPO), detalhando os medicamentos comumente utilizados, o uso correto, o manejo adequado, prevenção de efeitos adversos e orientações à equipe multiprofissional.

1.1 A PROFILAXIA ANTIMICROBIANA

De acordo com a Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde - ANVISA (2017), os serviços de saúde devem elaborar protocolos clínicos considerando as características institucionais, como o perfil epidemiológico e microbiológico. Os protocolos hospitalares devem contemplar, pelo

menos, orientações para profilaxia antimicrobiana, para procedimentos invasivos e infecções comunitárias, como endocardite e infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) e a sepse.

As orientações que constam nos protocolos institucionais devem estabelecer o regime antimicrobiano mais adequado para o procedimento, considerando a dose e duração do tratamento (ANVISA, 2017). Ao setor de farmácia, cabe atuar de forma complementar e executar ações para aperfeiçoar o uso do antimicrobiano, como, por exemplo, o ajuste de dose no caso de disfunção orgânica (função renal alterada), otimizar a dose prescrita, levando em consideração as características do paciente, como idade, peso, o microrganismo causador, o sítio da infecção bem como as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas do agente antimicrobiano (ANVISA, 2017).

1.2 A PROFILAXIA DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO

O tromboembolismo venoso (TEV) abrange dois problemas clínicos: a trombose venosa profunda (TVP) e a embolia pulmonar (EP) (DIPIRO *et al.*, 2014). Uma das grandes preocupações nas instituições hospitalares é a incidência de TEV em pacientes clínicos e cirúrgicos, pois este desfecho tem impacto sobre a morbimortalidade destes pacientes, sendo uma das principais causas de mortes evitáveis em hospitais (FARHAT; GREGÓRIO; CARVALHO, 2018).

O Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos – ISMP/Brasil publicou em fevereiro de 2019 a versão atualizada da lista de medicamentos potencialmente perigosos de uso hospitalar, que inclui os antitrombóticos como medicamentos que possuem o risco aumentado de causar danos significativos ao paciente em consequência de falhas no processo de utilização. As consequências do mau uso destes fármacos podem levar a danos permanentes ou morte (ISMP/BRASIL, 2019).

Muitos trabalhos na literatura observam o benefício da participação do farmacêutico clínico na profilaxia do tromboembolismo venoso (TEV). Quando comparado aos cuidados atuais, o gerenciamento da anticoagulação por farmacêuticos resulta em melhores resultados, seja otimizando a terapêutica e reduzindo efeitos adversos, ou realizando intervenções com prescritores quando necessário (DIRENZO *et al.*, 2017; LEE; DAVIS; KIELLY, 2016; VERVACKE; LORENT; MOTTE, 2014; DOBESH; TRUJILLO; FINKS, 2013).

Um estudo analisou o custo-efetividade de prescrições colaborativas entre médicos e farmacêuticos para TEV em pacientes cirúrgicos de alto risco. Os autores compararam a prescrição de farmacêuticos em relação aos cuidados habituais que eram realizados por médicos residentes e concluíram que, quando o farmacêutico prescreveu a profilaxia para TEV, uma maior parte de pacientes recebeu o tratamento adequando e houve redução da incidência de TEV, o que gerou economia e aumento de qualidade de vida (HALE *et al.*, 2018).

1.3 A PROFILAXIA DE NÁUSEAS E VÔMITOS PÓS-OPERATÓRIO

A incidência de náusea e vômito no pós-operatório (NVPO) pode variar entre 20% a 30% na população em geral e cerca de 70% em pacientes que apresentam alto risco de desenvolver esses sintomas. O desenvolvimento de NVPO dificulta a recuperação do paciente, compromete qualidade de vida, gera aumento de custos e prolongamento do tempo de internação. Além disso, o paciente com NVPO tem mais chances de desenvolver complicações, como desidratação e desequilíbrio eletrolítico (TATEOSIAN; CHAMPAGNE; GAN, 2018; VEIGA-GIL; PUEYO; LÓPEZ-OLAONDO, 2017; DIPIRO *et al.*, 2014; GAN *et al.*, 2014).

De maneira geral, os protocolos do *ERAS Society* e o consenso do *Society for Ambulatory Anesthesia* recomendam uma abordagem multimodal na prevenção do NVPO, e isto inclui o uso de antieméticos e anestesia totalmente realizada por via intravenosa (IV) com propofol, visto que anestésicos inalatórios e óxido nitroso são gatilhos para desenvolvimento dos sintomas. Outras estratégias utilizadas em conjunto para diminuir a prevalência desses eventos são técnicas de analgesia poupadoras de opioides, pois estes apresentam como efeitos adversos náuseas e vômitos, podendo agravar a pré-disposição do paciente (FELDHEISER *et al.*, 2016; GAN *et al.*, 2014).

O período perioperatório é um momento importante para recuperação do paciente, pois há processos e procedimentos diferentes que influenciam diretamente a sua saúde. Assim, após a realização de muitos estudos, pesquisadores da área propuseram intervenções para melhorar as etapas do perioperatório. Em meio a essas etapas, há a utilização de medicamentos para intervir nos procedimentos do perioperatório. Considerando as mudanças positivas que o farmacêutico pode realizar quando participa da equipe multiprofissional, seja na prescrição colaborativa ou nas intervenções farmacêuticas, os protocolos de recuperação

acelerada deveriam incluir os farmacêuticos na equipe. Desse modo, o farmacêutico precisa conhecer o *ERAS* e contribuir com seu trabalho na melhoria das terapias empregadas.

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 Objetivo Geral

Descrever o manejo dos medicamentos dentro de uma abordagem multimodal no período perioperatório de acordo com os preceitos do protocolo *ERAS*.

1.4.2. Objetivos Específicos

- Identificar as etapas do protocolo *Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)* nas quais o farmacêutico pode contribuir;
- Identificar os medicamentos comumente utilizados nestas etapas;
- Discutir o uso dos medicamentos identificados nas etapas abordadas;
- Sistematizar as informações sobre dose, cuidados especiais na preparação e administração, incompatibilidades, interações e parâmetros farmacocinéticos; abordando indicações, efeitos adversos e cuidados específicos.

2. METODOLOGIA

Este trabalho foi desenvolvido por meio de revisão da literatura a fim de realizar a fundamentação teórica sobre o uso de medicamentos e aplicação na farmacoterapia conduzida dentro do protocolo *Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)*, com enfoque nas seguintes classes de medicamentos: antimicrobianos; antitrombóticos e antieméticos. Foi discutido o uso desses medicamentos, abordando as indicações, as doses recomendadas, os efeitos adversos e cuidados específicos.

A presente revisão foi constituída de consulta a artigos científicos em Inglês ou Português (BR), localizados através do *PUBMED* e DO LILACS (BVS). O levantamento de dados ocorreu também na INTERNET via GOOGLE® com a finalidade de localizar associações, instituições governamentais ou não, documentos profissionais, entre outros dados, referentes ao período perioperatório. Ainda, foram consultados livros referentes ao tema proposto para conhecer/estudar os fármacos envolvidos nos procedimentos cirúrgicos.

Em todas as buscas realizadas, foram utilizadas palavras chaves para localização do material bibliográfico, as quais estão divididas em três blocos:

I – *Antibiotic prophylaxis AND Multimodal; Antibiotic prophylaxis AND ERAS; Antibiotic prophylaxis/methods [MAJR] AND Surgical site infection; Antibiotic prophylaxis/methods [MAJR] AND Pharmacist; Antibiotic prophylaxis AND Cefazolin; Anti-Bacterial Agents/pharmacokinetics [MeSH Terms]; Antibiotic prophylaxis AND Vancomycin; Antibiotic prophylaxis AND Gentamycin; Antibiotic prophylaxis AND Clindamycin; Antibiotic prophylaxis AND Metronidazole.*

II – *Prophylaxis thromboembolism AND Multimodal; Prophylaxis thromboembolism AND ERAS; Prophylaxis thromboembolism; Venous Thromboembolism/prevention and control; thromboembolism AND surgery;*

III – *PONV (Náuseas e Vômitos Pós-operatório); PONV AND Multimodal; PONV AND ERAS.*

Inicialmente, a prioridade foi encontrar evidências científicas sobre os medicamentos mais indicados dentro do protocolo *ERAS*, no entanto, na falta destes, foram consultados artigos, consensos e diretrizes nacionais e internacionais, sobre o uso de medicamentos em cirurgias, em geral.

3. ACOMPANHAMENTO DOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS DENTRO DO PROTOCOLO ERAS — ANTIMICROBIANOS

O manejo da profilaxia antimicrobiana cirúrgica requer alguns cuidados, como, por exemplo, o tempo certo de administração do agente antimicrobiano antes da incisão para garantir níveis séricos adequados, pois o tempo varia de acordo com as características farmacocinéticas do agente usado para cada procedimento; seleção do antimicrobiano com espectro específico à microbiota do sítio cirúrgico; verificação da necessidade de dose complementar do agente no intraoperatório, considerando sua farmacocinética e a duração do procedimento; suspensão do antimicrobiano ao final do procedimento cirúrgico, exceto em casos de colocação de próteses nos quais a manutenção profilática perdura entre 24 e 48 horas, não devendo ser superior a este período (NICE, 2019; JOCUM, 2018; SAAGAR, 2017; DIPIRO *et al.*, 2014; SIGN, 2014; BRATZLER *et al.*, 2013).

3.1 INFECÇÕES DE SÍTIO CIRÚRGICO

A complicação mais recorrente em pacientes pós-cirúrgicos são as infecções de sítio cirúrgico (ISC). No Brasil, dentre as Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), as ISC ocupam o terceiro lugar, alcançando cerca de 15% das internações (BRASIL, 2017). As ISC aumentam a morbidade, mortalidade e os custos hospitalares (NICE, 2019; JOCUM, 2018; SAAGAR, 2017; DIPIRO *et al.*, 2014; SIGN, 2014; BRATZLER *et al.*, 2013). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), em países como Estados Unidos, as ISC são responsáveis por aumentar em até 400.000 dias/ano o tempo de hospitalização de pacientes que foram submetidos a algum procedimento cirúrgico, gerando um gasto adicional de US\$ 900 milhões a cada ano (WHO, 2016).

De maneira geral, as cirurgias podem ser classificadas de acordo com o potencial de contaminação da incisão cirúrgica, e este varia com o número de microrganismos presentes no tecido que passará pelo procedimento. Estas classificações estão indicadas no Quadro 01:

Quadro 01 – Classificação do potencial de contaminação da incisão cirúrgica	
Cirurgias Limpas	São aquelas realizadas em tecidos estéreis ou passíveis de descontaminação, na ausência de processo infeccioso e inflamatório local ou falhas técnicas grosseiras, cirurgias eletivas com cicatrização de primeira intenção e sem drenagem aberta. Cirurgias em que não ocorrem penetrações nos tratos digestivo,

	respiratório ou urinário.
Cirurgias Potencialmente Contaminadas	São aquelas realizadas em tecidos colonizados por flora microbiana pouco numerosa ou em tecidos de difícil descontaminação, na ausência de processo infeccioso e inflamatório e com falhas técnicas discretas no transoperatório. Cirurgias com drenagem aberta enquadram-se nesta categoria. Nessas cirurgias, ocorre penetração nos tratos digestivo, respiratório ou urinário sem contaminação significativa.
Cirurgias Contaminadas	São aquelas realizadas em tecidos recentemente traumatizados e abertos, colonizados por flora bacteriana abundante, cuja descontaminação seja difícil ou impossível, bem como todas aquelas em que tenham ocorrido falhas técnicas grosseiras, na ausência de supuração local. Na presença de inflamação aguda na incisão e cicatrização de segunda intenção, ou grande contaminação a partir do tubo digestivo. Obstrução biliar ou urinária também se inclui nesta categoria.
Cirurgias Infectadas	São todas as intervenções cirúrgicas realizadas em qualquer tecido ou órgão em presença de processo infeccioso (supuração local) e/ou tecido necrótico.

Fonte: BRASIL, 1998.

Alguns fatores que aumentam o risco de ISC podem estar relacionados ao paciente (endógenos) ou a variáveis relacionadas ao procedimento (exógenos). Fatores não modificáveis como extremos de idade e sexo e fatores modificáveis como estado nutricional, tabagismo, uso correto de antimicrobianos, longa hospitalização antes do procedimento e técnica intraoperatória, contribuem para o aumento de ISC (WHO, 2016; BRATZLER *et al.*, 2013).

Com objetivo de reduzir os danos ao paciente e os gastos, a WHO disponibilizou recomendações para cirurgias seguras. O manual *Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection* (2016), dispõe de vinte e nove estratégias para prevenção de ISC, as quais estão subdivididas em treze recomendações para o período pré-operatório e dezesseis para o período intra e pós-operatório. No quadro 02 estão exemplificadas todas as recomendações que utilizam substâncias químicas para prevenção de ISC. Destas recomendações, algumas incluem a ação de fármacos.

Quadro 02 – Medidas perioperatórias recomendadas pela OMS para prevenção de ISC	
AÇÃO	RECOMENDAÇÃO
Banho pré-operatório	Pode ser utilizado tanto o sabão comum quanto o sabonete antimicrobiano.
Descolonização em portadores nasais de <i>Staphylococcus aureus</i>	Deve-se tratar esses pacientes com aplicações nasais de mupirocina 2% no perioperatório, e, ainda, pode ou não

	ser associada com lavagem corporal com gliconato de clorexidina. É recomendado em pacientes portadores submetidos a todos os tipos de cirurgia, principalmente cardiotorácica e ortopédica.
Tempo ideal para profilaxia antibiotic	Quando indicada, a profilaxia antimicrobiana deve ser administrada dentro de 120 minutos antes da incisão, sempre considerando a meia-vida do antimicrobiano.
Preparação mecânica do intestino + uso de antimicrobianos orais	É recomendada a associação da técnica em pacientes adultos que serão submetidos à cirurgia colorretal eletiva.
Preparação do sítio cirúrgico	É recomendado soluções antissépticas à base de álcool baseadas em CHG para preparação da pele.
Suspensão de imunossupressores	Não interromper medicações imunossupressoras antes da cirurgia com a finalidade de prevenir ISC.
Preparo das mãos	É recomendada lavagem das mãos com sabão antimicrobiano adequado e água antes de colocar luvas estéreis.
Prolongamento da profilaxia antibiotica	Não prolongar a profilaxia antimicrobiana com a finalidade de impedir a ISC.

Fonte: adaptado da WHO, 2016.

3.2 O USO DE ANTIMICROBIANOS NA PROFILAXIA CIRÚRGICA

A profilaxia antimicrobiana se difere da antibioticoterapia terapêutica, pois esta envolve regime de tratamento para infecções suspeitas ou documentadas, enquanto o objetivo da terapia profilática é prevenir infecções em pacientes ou procedimentos de alto risco. A profilaxia é indicada em procedimentos onde há alta taxa de infecções associadas, como cirurgias potencialmente contaminadas e cirurgias contaminadas. Em cirurgias limpas, a profilaxia também é indicada caso sejam utilizados implantes ou algum outro tipo de material para o procedimento (NICE, 2019; JOCUM, 2018; SHC, 2017a; SAAGAR, 2017; DIPIRO *et al.*, 2014; SIGN, 2014; BRATZLER *et al.*, 2013).

Estudos publicados em várias partes do mundo apontam diversos erros na execução da profilaxia antimicrobiana, incluindo erro na seleção, na dose e duração da administração, o que muitas vezes é resultado da falta de adesão às diretrizes locais por parte da equipe (SATTI *et al.*, 2019; GRAHAM; VASIREDDY; NEHRA, 2014; HASSAN *et al.*, 2014; OZGUN *et al.*, 2010). Além disso, evidências recentes associam o prolongamento do período de profilaxia com aumento da incidência de efeitos adversos, como, por exemplo, lesão renal aguda e infecção por *Clostridium difficile*, sem acréscimo de proteção contra ISC (BRANCH-ELLIMAN *et al.*, 2019). Por fim, alguns estudos sugerem que a prática errônea de profilaxia antimicrobiana resulta em seleção das cepas resistentes, principalmente quando são feitas por

um longo tempo (JOCUM, 2018; ASÍN-PRIETO; RODRÍGUEZ-GASCÓN; ISLA, 2015; MCEVOY, 2011).

A escolha do antimicrobiano destinado para a profilaxia cirúrgica varia de acordo com o procedimento que será realizado, uma vez que a microbiota modifica-se conforme o sítio cirúrgico (NICE, 2019; JOCUM, 2018; SHC, 2017a; SAAGAR, 2017; DIPIRO *et al.*, 2014; SIGN, 2014; BRATZLER *et al.*, 2013). Para que um antimicrobiano seja um bom agente de profilaxia cirúrgica, ele deve diminuir o risco de ISC e, conseqüentemente, a taxa de mortalidade associada; reduzir os custos hospitalares gerados por uma internação prolongada; gerar mínimos efeitos colaterais para o paciente e em sua microbiota e não contribuir para seleção de cepas resistentes. Por isso, o agente ideal deve ser efetivo para combater os patógenos com maior probabilidade de estarem no sítio cirúrgico e ser administrado em doses suficientes para atingir níveis adequados nos tecidos antes da incisão, perdurando pelo tempo da cirurgia e descontinuí-lo no menor tempo efetivo (NICE, 2019; JOCUM, 2018; SHC, 2017a; WHO, 2016; DIPIRO *et al.*, 2014; SIGN, 2014; BRATZLER *et al.*, 2013).

Ainda que a via de administração mais utilizada para as profilaxias antimicrobianas seja a intravenosa (IV), devido à confiabilidade das concentrações séricas no momento do procedimento, a via pode variar de acordo com a cirurgia (BASSETTI *et al.*, 2015; BRATZLER *et al.*, 2013; DIPIRO *et al.*, 2014). Assim, pode-se administrar também por via oral, tópica ou intramuscular (DIPIRO *et al.*, 2014).

4. PRINCIPAIS AGENTES FARMACOLÓGICOS DA PROFILAXIA ANTIMICROBIANA

Não foram encontradas investigações específicas sobre os tipos de antibióticos e a sua influência na recuperação dos pacientes, dentro da abordagem multimodal do *ERAS*.

Diretrizes publicadas por sociedades profissionais e autoridades nacionais, como *American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)*, *Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)/Infectious Diseases Society of America (IDSA)*, *South Australian Expert Advisory Group on Antimicrobial Resistance (SAAGAR)* e *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* recomendam que a administração do agente ocorra dentro de sessenta minutos antes da incisão (NICE, 2019; SAAGAR, 2017; BRATZLER *et al.*, 2013). A Organização Mundial da Saúde (2016) sugere um período 120 minutos antes da incisão, orientação geral e não para antimicrobiano específico, para realizar

a profilaxia antimicrobiana, embora reforce a necessidade de estudos mais robustos para estabelecer uma janela ideal de administração do antimicrobiano. Os protocolos do *ERAS Society* recomendam a administração intravenosa do agente antimicrobiano antes da incisão cirúrgica em torno de trinta a sessenta minutos que antecedem o início do procedimento (ENGELMAN *et al.*, 2019; GUSTAFSSON *et al.*, 2019; BATCHELOR *et al.*, 2019; TEMPLE-OBERLE *et al.*, 2017; DORT *et al.*, 2017; MELLOUL *et al.*, 2016; MORTENSEN *et al.*, 2014; CERANTOLA *et al.*, 2013; LASSEN *et al.*, 2012; NYGREN *et al.*, 2012).

4.1 CEFAZOLINA – CEFALOSPORINA DE 1ª GERAÇÃO

A cefazolina é um agente amplamente utilizado para fins de profilaxia antimicrobiana em procedimentos cirúrgicos por conta de suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Esse medicamento faz parte da classe das cefalosporinas, e estas podem ter um amplo espectro de ação (KATZUNG, MASTERS, TREVOR, 2014; RANG, DALE, RITTER, 2012; MCEVOY, 2011; LALLA, 2006; GEROULANOS *et al.*, 2001). Em geral, elas são organizadas em quatro gerações/grupos com base na atividade antimicrobiana que exercem e nas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas que apresentam (MCEVOY, 2011). As cefalosporinas de primeira geração apresentam espectro contra bactérias gram-positivas, como estafilococos e estreptococos, e pouca atividade contra bactérias gram-negativas (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, 2011; MCEVOY, 2011).

As cefalosporinas então incluídas no grande grupo dos antimicrobianos β -lactâmicos e têm ação na síntese de peptídeoglicano, uma estrutura responsável pela integridade da parede bacteriana. Quando realizam ligação com as proteínas ligadoras de penicilina, inibem a transpeptidação, impedindo, assim, que as cadeias de peptídicas se conectem e levando à lise bacteriana (KATZUNG, MASTERS, TREVOR, 2014; RANG, DALE, RITTER, 2012).

Os antimicrobianos da classe dos β -lactâmicos têm efetiva atividade quando suas concentrações permanecem um tempo determinado constantemente acima da *MIC* (*minimum inhibitory concentration*)² de cada microrganismo, ou seja, são medicamentos tempo-dependentes, possuem ação controlada pelo tempo de exposição dos patógenos ao

² *MIC* (*minimum inhibitory concentration*): Concentração inibitória mínima. Neste trabalho será utilizado o termo original em inglês, com abreviatura em sua língua de origem.

antimicrobiano (ASÍN-PRieto; RODRÍGUEZ-GASCÓN; ISLA, 2015; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, 2011; DOUGLAS *et al.*, 2011).

O tempo que o antimicrobiano deve ficar acima da *MIC* varia de acordo com a subclasse de β -lactâmicos. Este importante índice de farmacocinética/farmacodinâmica está vinculado à eficácia antimicrobiana, e é a porcentagem de tempo que o fármaco livre permanece acima da *MIC* por um período de 24 horas ($f T > MIC$). Para a classe das cefalosporinas, esse índice é de 60 – 70% proporcionando efeito bactericida máximo (HOO; LIEM; KWA, 2017; ONUFRAC; FORREST; GONZALEZ, 2016; ASÍN-PRieto; RODRÍGUEZ-GASCÓN; ISLA, 2015).

A concentração sérica sofre influência dos parâmetros de depuração total, volume distribuição, ligação às proteínas ou biodisponibilidade (ASÍN-PRieto; RODRÍGUEZ-GASCÓN; ISLA, 2015). A cefazolina é pouco absorvida pelo trato gastrointestinal, sendo assim, deve ser administrada por via parenteral ou intramuscular (MCEVOY, 2011). A cefazolina é excretada inalterada na urina (MCEVOY, 2011), tem caráter hidrofílico e é altamente ligada às proteínas plasmáticas (ONUFRAC; FORREST; GONZALEZ, 2016). O Quadro 03 apresenta os parâmetros farmacocinéticos da cefazolina.

Quadro 03 – Parâmetros Farmacocinéticos da Cefazolina				
Excreção Urinária (%)	Ligação a Proteínas Plasmáticas (%)	Depuração (L/min/kg)	Volume de Distribuição (L/kg)	Tempo de Meia-Vida (h)
80 ± 16	89 ± 2 ^a	0,95 ± 0,17 ^b	0,19 ± 0,06 ^c	1,2 - 2,2 ^d
^a Pode diminuir em casos de doenças renais, doenças hepáticas, cirurgias com circulação extracorpórea, neonatos e crianças. ^b Pode variar em casos de neonatos, crianças, obesos e doenças hepáticas; pode aumentar em gestantes; pode diminuir em casos de doenças renais e cirurgias com circulação extracorpórea. ^c Pode aumentar em casos de doenças renais e neonatos; pode variar em gestantes, obesos, crianças e doenças renais. ^d Pode aumentar em casos de doenças renais, neonatos e cirurgias com circulação extracorpórea; pode diminuir em gestantes e doenças hepáticas; pode variar em obesos e crianças.				

Fonte: adaptado de BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, (2011); MCEVOY, (2011); KALMAN; BARRIERE, (1990).

Após a administração do antimicrobiano, este sofre processos que influenciam diretamente suas concentrações plasmáticas e teciduais e, conseqüentemente, o resultado clínico (ASÍN-PRieto; RODRÍGUEZ-GASCÓN; ISLA, 2015). A farmacocinética de um medicamento é direcionada pelos processos de absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção destes fármacos, e são essas etapas que irão condicionar o perfil de concentração-tempo do medicamento. Além disso, outra importante variável são as propriedades físico-químicas do agente, e a principal delas é a relativa solubilidade do antimicrobiano, que pode ter um impacto significativo no seu volume de distribuição e, portanto, pode ser a chave na

seleção de agentes que devem atingir penetração adequada no local da infecção (HOO; LIEM; KWA, 2017; ONUFRAK; FORREST; GONZALEZ, 2016).

4.1.1 Indicações cirúrgicas e doses recomendadas

O tempo e o número de doses para a profilaxia antimicrobiana em procedimentos cirúrgicos deve assegurar que as concentrações séricas do medicamento sejam constantes nos tecidos no momento da incisão cirúrgica para ação bactericida. Deve-se assegurar também que a concentração terapêutica seja mantida nestes locais durante todo procedimento e até, no máximo, horas após fechar o sítio cirúrgico (DIPIRO *et al.*, 2014; BRATZLER *et al.*, 2013; MCEVOY, 2011).

A cefazolina é capaz de reduzir a incidência de ISC em cirurgias cardíacas, cirurgias gastrointestinais, como, por exemplo, de esôfago, gastroduodenal, vias biliares, colorretal, apendicectomia, cirurgias ginecológicas ou obstétricas, histerectomia vaginal, abdominal ou laparoscópica, cesariana, aborto, cirurgias de cabeça e pescoço, cirurgia torácica não cardíaca e cirurgia vascular, pois apresenta estreito espectro de atividade e cobre os patógenos mais prováveis nestes sítios cirúrgicos. Além disso, a cefazolina apresenta uma meia-vida sérica moderadamente longa e mostrou-se eficaz em uma variedade de procedimentos (DIPIRO *et al.*, 2014; MCEVOY, 2011; LALLA, 2006).

No entanto, nos procedimentos que podem envolver a exposição a bactérias anaeróbicas do intestino, é recomendado associar a outro antimicrobiano para obter cobertura anaeróbica, como, por exemplo, o metronidazol ou gentamicina (SAAGAR, 2017; DIPIRO *et al.*, 2014; SIGN, 2014; BRATZLER *et al.*, 2013; MCEVOY, 2011).

As doses recomendadas de várias fontes variam de 1 a 2 g em pacientes adultos e não obesos, muitas vezes em função do tipo de procedimento cirúrgico (SAAGAR, 2017; BRATZLER *et al.*, 2013; SIGN, 2014). A recomendação do fabricante do Kefazol® (ABL – Antibióticos do Brasil) é de 1 g de 30 a 60 minutos antes do início da cirurgia e, caso o procedimento tenha duração superior a duas horas, mais uma dose de 500 mg – 1 g e após o procedimento cirúrgico de 500 mg a 1 g a cada 6 ou 8 horas, até 24 horas após a cirurgia.

Entretanto, os consensos do *American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)*, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* e *South Australian expert Advisory Group on Antimicrobial Resistance (SAAGAR)* preconizam 2 g via intravenosa para pacientes adultos e não obesos e 3 g para pacientes obesos com peso superior a 120 kg, via intravenosa e em

dose única (DIPIRO *et al.*, 2014). Todavia, há protocolos do *ERAS Society* que recomendam doses baseadas no peso do paciente (ENGELMAN *et al.*, 2019; NELSON *et al.*, 2019), especialmente em condições que a farmacocinética é modificada, que é o caso de pacientes obesos, pois as concentrações séricas e teciduais dos medicamentos podem diferir daquelas apresentadas em pacientes com peso normal (BRATZLER *et al.*, 2013).

Esse medicamento, quando utilizado para procedimentos cirúrgicos com duração inferior a quatro horas, é administrado em dose única intravenosa em até 60 minutos antes da incisão. Caso o procedimento ultrapasse quatro horas ou ocorra grande perda de sangue (>1500 mL), administrações de doses adicionais devem ser consideradas (DIPIRO *et al.*, 2014; MCEVOY, 2011). As doses adicionais devem ser administradas no período intraoperatório em intervalos correspondentes a 1 ou 2 vezes a meia-vida do fármaco (MCEVOY, 2011). Como cirurgias longas, podemos citar cirurgias cardíacas (ENGELMAN *et al.*, 2019), cirurgia ginecológica/oncológica, em pancreaticoduodenectomias e gastrectomias (MORTENSEN *et al.*, 2014).

Um estudo realizado por Douglas *et al.* (2011) quantificou doses profiláticas perioperatória de cefazolina em pacientes submetidos à cirurgia de reparo aberto de aneurisma de aorta abdominal semieletivo. Os autores constataram que uma dose única de 2 g de cefazolina administrada 30 minutos antes da incisão cirúrgica fornece concentrações plasmáticas e no espaço intersticial acima das prováveis *MIC* para patógenos suscetíveis em pacientes submetidos ao procedimento estudado.

Em cirurgias cardíacas com circulação extracorpórea (CEC), uma nova dose é indicada após o início da CEC para garantir as concentrações adequadas no sítio cirúrgico, visto que essa conduta influencia significativamente o volume de distribuição e eliminação da cefazolina (LANCKOHR *et al.*, 2016). Entretanto, um estudo feito por Paruk *et al.* (2017) destacou que a CEC influencia a farmacocinética de diversos antibióticos e reforça que os regimes profiláticos tradicionais precisam ser reavaliados para garantir que a exposição adequada seja alcançada contra as *MIC* de todos os patógenos relevantes, tendo em vista que a maioria dos regimes convencionais se baseia em considerações empíricas.

4.1.2 Pacientes obesos

Há um crescimento expressivo a nível mundial de pessoas com obesidade, e não é incomum que ela esteja associada a outras comorbidades como a diabetes, a

hipercolesterolemia, a insuficiência cardíaca e a insuficiência renal e hepática (ASÍN-PRIETO; RODRÍGUEZ-GASCÓN; ISLA, 2015). Nos pacientes obesos, ocorrem alterações na composição corporal. A partir de um peso corporal, a massa magra e a massa gorda não aumentam de forma linear, tornando-se não proporcionais entre si. A porcentagem de massa magra corporal diminui em relação ao peso corporal total, de modo que há impacto na distribuição dos medicamentos (LEMMENS; INGRANDE, 2013), sendo reconhecido na literatura que essa condição aumenta o volume de distribuição e depuração de diversos medicamentos (BAUER, 2008).

Um fármaco com alta solubilidade lipídica estará distribuído ao tecido adiposo, e a fração livre disponível para atuar será pequena, sendo assim, grande parte da dose ficará acumulada no tecido adiposo (BAUER, 2008). No entanto, a cefazolina tem caráter hidrofílico, seu volume de distribuição é principalmente no espaço extracelular. Logo, os pacientes obesos que fazem uso de fármacos com essa característica necessitam de uma dose maior, pois há, no tecido adiposo, uma proporção de água que o medicamento irá distribuir-se (FEDERICO *et al.*, 2017; LEMMENS; INGRANDE, 2013).

Há recomendações para que a dose de cefazolina em pacientes obesos seja de 3 g via intravenosa (SAAGAR, 2017; SHC, 2017a; BRATZLER *et al.*, 2013; SIGN, 2014). Entretanto, trabalhos que avaliaram o perfil farmacocinético da cefazolina em obesos apresentam informações diferentes (SWANK *et al.*, 2015; BRILL *et al.*, 2014; UNGER; STEIN, 2014). Segundo PALMA *et al.* (2018), que avaliaram a dose profilática eficaz para cirurgia bariátrica em mulheres, a eficácia da cefazolina foi semelhante nas doses de 2 g e 3 g, especialmente se a cirurgia não durar mais que quatro horas. Por outro lado, Cinotti *et al.* (2018) avaliaram a dose da cefazolina em pacientes com obesidade moderada à grave. Os autores testaram 4 g via endovenosa nestes pacientes e afirmaram que esta dose produzia concentrações efetivas no tecido adiposo e plasma contra os patógenos mais comuns no sítio cirúrgico.

4.1.3 Cuidados especiais em preparo e administração da Cefazolina

Nome (Laboratório); Kefazol ® (ABL);

Apresentação: Frasco-Ampola de 1 g.

Orientações gerais: Devem ser armazenados em embalagem original, em temperatura ambiente (15°C a 30°C) e protegidos da luz.

Características visuais: Apresenta-se na forma de pó cristalino branco a quase branco; e, após reconstituição e/ou diluição, torna-se uma solução incolor ou amarela; e isenta de partículas visíveis.

Via Infusão Intravenosa: A reconstituição, recomendada pelos fabricantes, deve ser realizada com água para injetáveis, com o volume de 10 mL, sendo que o volume final é 10,6 mL.

Compatibilidade para diluições: Cloreto de sódio 0,9%; Glicose 5% ou 10%; Ringer Lactato.

Volume: 50 mL a 100 mL. **Tempo de infusão:** 30 a 60 minutos.

Orientações específicas: Após preparo do medicamento (reconstituição + diluição), este deve ser utilizado em até doze horas sob temperatura ambiente (15°C a 30°C) ou em até vinte quatro horas sobre refrigeração (2°C a 8°C), ambos protegidos da luz. Após a armazenagem, pode ocorrer alteração na cor da solução reconstituída e/ou diluída, tornando-se escurecida. Este fato é comum ocorrer com outros medicamentos da classe das cefalosporinas e não altera a potência e eficácia do medicamento.

ATENÇÃO (A): Não recomendado a mistura de cefazolina sódica com outros medicamentos no mesmo frasco ou bolsa. A mistura de antibacterianos betalactâmicos e aminoglicosídeos pode resultar em inativação de ambas as substâncias. Se clinicamente necessário, devem ser administradas separadamente.

ATENÇÃO (B): É recomendado que a reconstituição do fármaco seja realizada com agulhas de menor calibre, como agulhas 30x8 ou 25x8, pois reduz a probabilidade de carregarem partículas de borracha para interior do frasco-ampola. No entanto, é imprescindível inspeção visual do produto antes da administração, descartando-o se contiver partículas. Ressalta-se que as informações fornecidas pelo fabricante quanto à estabilidade após preparo considera o preparo em capela de fluxo laminar, sendo assim, medicamentos manipulados fora desta condição, recomenda-se o uso imediato.

MEDICAMENTO CATEGORIA DE RISCO B NA GRAVIDEZ

4.1.4 Efeitos adversos da Cefazolina

De maneira geral, as cefalosporinas são bem toleradas, em especial a cefazolina. Entre os efeitos adversos mais relatados em formulações parenterais estão efeitos no local de administração como tromboflebite; em alguns casos ocorrem erupções cutâneas que podem

estar associadas à febre e eosinofilia, que ocorrem de forma branda e na maioria das vezes, autolimitada à descontinuação do medicamento (MCEVOY, 2011; MARSHALL; BLAIR, 1999; KALMAN; BARRIERE, 1990).

4.1.5 Interações medicamentosas e interferência em testes laboratoriais

Medicamentos nefrotóxicos podem aumentar o risco de toxicidade com algumas cefalosporinas e, quando possível, deve-se evitar a associação, entre eles estão a vancomicina, aminoglicosídeos e polimixina B. O antimicrobiano pode alterar a flora intestinal, diminuindo absorção de estrógenos e progestinas, reduzindo a eficácia de anticoncepcionais orais. A cefazolina pode atuar de forma sinérgica com aminoglicosídeos ou penicilinas, aumentando a atividade bacteriana (MCEVOY, 2011; MARSHALL; BLAIR, 1999; KALMAN; BARRIERE, 1990).

É relatado que cefalosporinas causam interferência em alguns testes laboratoriais, como imuno-hematológico no teste de Coombs, direto ou indireto, gerando falsos positivos podendo ocorrer em recém-nascidos, caso a mãe receba cefalosporinas antes do parto, e no teste glicosúria gerando falsos positivos quando utilizado com o reagente de Benedict. Desta forma, realizar esses testes de 3 a 4 horas após a administração não gera resultados confiáveis. A hipoprotrombinemia é um efeito adverso associado ao uso de cefalosporinas é comum em fármacos que apresentem uma cadeia lateral N-metiltiotetrazol (NMTT), a qual, não consta na molécula da cefazolina, diminuindo as chances de causar este efeito adverso no pacientes (MARSHALL; BLAIR, 1999; KALMAN; BARRIERE, 1990).

4.1.6 Pacientes alérgicos a β -lactâmicos

A alergia aos antimicrobianos β -lactâmicos deve ser considerada na seleção da profilaxia cirúrgica, visto que as cefalosporinas de primeira geração são a base para a profilaxia de procedimentos cirúrgicos (NICE, 2019; JOCUM, 2018; SHC, 2017a; DIPIRO *et al.*, 2014; SIGN, 2014; BRATZLER *et al.*, 2013). As penicilinas e as cefalosporinas compõem a classe de antimicrobianos β -lactâmicos e têm estrutura molecular semelhante, podendo, assim, gerar uma reação cruzada em pacientes alérgicos as penicilinas (SHENOY *et al.*, 2019; HAR; SOLENSKY, 2017).

Infelizmente, conceitos errôneos prevalecem quanto aos pacientes rotulados como alérgicos à penicilina, que, na grande maioria, são intolerantes ao medicamento (MCCULLAGH; CHU, 2019). Geralmente, esses pacientes acabam recebendo antibióticos alternativos, colocando-os em risco de uma variedade de efeitos adversos, incluindo aumento da morbidade e maior risco de ISC (BLUMENTHAL *et al.*, 2018; VOROBICHIK; WEBER; TARSHIS, 2018). Uma alternativa para determinar a probabilidade de uma alergia verdadeira é a realização de testes de alergia à penicilina, o que, no entanto, pode não ser viável no ambiente perioperatório (VOROBICHIK; WEBER; TARSHIS, 2018).

O estudo realizado por Blumentahl *et al.* (2018) investigou o impacto de receber antimicrobianos alternativos em casos de alergia a penicilinas na incidência de ISC. Os autores realizaram um estudo de *coorte* retrospectivo considerando casos de artroplastia de quadril, artroplastia de joelho, histerectomia, cirurgia do cólon e enxerto de revascularização do miocárdio do Hospital Geral de Massachusetts (EUA) entre 2010 e 2014. Os pacientes que relataram alergia às penicilinas receberam clindamicina, vancomicina ou gentamicina como antimicrobiano perioperatório alternativo apresentaram maior risco de desenvolver ISC, frente a pacientes sem relato de alergias às penicilinas (BLUMENTHAL *et al.*, 2018).

Considerando a microbiota predominante nas ISC, a inclusão da vancomicina é apropriada em pacientes com alergia a β -lactâmicos com risco de vida. Os consensos do *American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)*, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* e *South Australian expert Advisory Group on Antimicrobial Resistance (SAAGAR)* reconhecem que as reações alérgicas cruzadas verdadeiras do tipo I entre penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos sejam incomuns, os dois últimos não devem ser utilizados para profilaxia cirúrgica em pacientes com alergia à penicilina documentada. Para esses pacientes, ficam disponíveis as opções da vancomicina e clindamicina (NICE, 2019; JOCUM, 2018; SHC, 2017a; DIPIRO *et al.*, 2014; SIGN, 2014; BRATZLER *et al.*, 2013).

4.2 CLORIDRATO DE VANCOMICINA – GLICOPEPTÍDEO TRICÍCLICO

A vancomicina é um antimicrobiano glicopeptídeo tricíclico e é amplamente utilizada em ambiente hospitalar, conhecida principalmente pelo uso específico em infecções causadas por cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus - MRSA*) (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014; RANG; DALE; RITTER, 2012; MCEVOY, 2011; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, 2011). Além disso, seu uso é muito indicado para profilaxia antimicrobiana nos procedimentos cirúrgicos

em pacientes alérgicos a antimicrobianos β -lactâmicos (JOCUM, 2018; SHC, 2017a; DIPIRO *et al.*, 2014; SIGN, 2014; BRATZLER *et al.*, 2013 BAUER, 2008) e para alguns procedimentos cirúrgicos cardíacos, neurocirúrgicos, ortopédicos, torácicos (não cardíacos) ou vasculares há presença de alta incidência de estafilococos resistentes à meticilina na instituição. Entretanto, o uso rotineiro de vancomicina para profilaxia cirúrgica não é recomendado, pois esse uso pode promover o surgimento de enterococos ou estafilococos resistentes à vancomicina (MCEVOY, 2011).

A vancomicina atua inibindo a síntese de peptídeoglicano devido à ligação realizada com a extremidade terminal D-alanil-D-alanina das unidades precursoras da parede celular, alterando, dessa forma, a permeabilidade da membrana citoplasmática e apresentando ação bactericida (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014; RANG; DALE; RITTER, 2012; MCEVOY, 2011). Por apresentar atividade terapêutica concentração-dependente com tempo-dependência, o melhor parâmetro para avaliar eficácia da vancomicina é a relação área sob a curva e MIC ($AUC/MIC \geq 400$ por 24 horas (CHU *et al.*, 2019; LIÑANA GRANELL *et al.*, 2019; DE VELDE *et al.*, 2018; FEDERICO *et al.*, 2017; ONUFRAK; FORREST; GONZALEZ, 2016; ASÍN-PRIETO; RODRÍGUEZ-GASCÓN; ISLA, 2015; BROWN; LALLA; MASSELINK, 2013).

A vancomicina apresenta um modelo farmacocinético complexo de distribuição, e os modelos tri-compartimental e bi-compartimental são usados para descrever sua farmacocinética (RYBAK, 2006; BAUER, 2008). Por isso, é recomendado aguardar 1 hora após o término da infusão, para as concentrações plasmáticas de vancomicina estabelecerem o equilíbrio, em função da fase de distribuição entre o sangue e os tecidos (BAUER, 2008). O Quadro 04 apresenta os parâmetros farmacocinéticos da vancomicina.

Quadro 04 – Parâmetros Farmacocinéticos da Vancomicina				
Excreção Urinária (%)	Ligação a Proteínas Plasmáticas (%)	Depuração (L/min/kg)	Volume de Distribuição (L/kg)	Tempo de Meia-Vida (h)
79 ± 11	30 ± 11 ^a	0,79CL _{cr} + 0,22 ^b	0,39 ± 0,06 ^c	5,6 ± 1,8 ^d
^a Pode variar em casos de doenças renais. ^b Pode diminuir em casos de neonatos, doenças renais e idosos; pode aumentar em pacientes queimados; pode variar em obesos e cirurgias com circulação extracorpórea. ^c Pode diminuir em obesos; pode variar em casos de doenças renais e cirurgias com circulação extracorpórea. ^d Pode aumentar em casos de doenças renais e idosos; pode diminuir em obesos.				

Fonte: adaptado de BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, (2011); RYBACK, (2006).

4.2.1 Indicações cirúrgicas e doses recomendadas

É recomendada a dose única de 1 g via IV para pacientes com peso < 80 kg, que deve ser iniciada de 30 a 120 minutos antes do procedimento para minimizar o risco de uma reação adversa no momento ou indução da anestesia e para garantir concentrações teciduais adequadas do medicamento no momento da incisão. Para pacientes com peso > 80 kg, a dose recomendada é de 1,5 g via IV (JOCUM, 2018; SHC, 2017a; SAAGAR, 2017; BRATZLER *et al.*, 2013; SIGN, 2014). Doses intraoperatórias poderão ser necessárias em caso de cirurgia prolongada (> 4 horas) ou perda substancial de sangue. Estas devem ser administradas a cada 6 a 12 horas. Apesar disso, doses pós-operatórias geralmente são desnecessárias e não devem ser usadas (MCEVOY, 2011).

4.2.2 Cuidados especiais em preparo e administração da Vancomicina

Nome (Laboratório); Cloridrato de Vancomicina (BLAU);

Apresentação: Frasco-Ampola de 500 mg.

Orientações gerais: Devem ser armazenados em embalagem original, em temperatura ambiente (15°C a 30°C) e protegidos da umidade.

Características visuais: Apresenta-se na forma de pó branco a quase branco ou bege a marrom. E, após a reconstituição, torna-se uma solução límpida, incolor, levemente rósea ou levemente amarelada. E, depois da diluição, torna-se uma solução incolor a amarela; é uma solução isenta de partículas visíveis.

Via Infusão Intravenosa: O medicamento deve ser administrado exclusivamente por esta via e, no máximo, a uma velocidade de 10 mg/minuto. A reconstituição, recomendada pelos fabricantes, deve ser realizada com água para injetáveis, com o volume de 10 mL, sendo que o volume final é 10,2 mL.

Compatibilidade para diluições: Cloreto de sódio 0,9% ou Glicose 5%.

Volume: 200 mL. **Tempo de infusão:** No mínimo 60 minutos.

Orientações específicas: Após o preparo do medicamento (reconstituição + diluição), este deve ser utilizado em até 24 horas sob temperatura ambiente (15°C a 30°C).

ATENÇÃO (A): Não deve ser misturada com outros medicamentos. A solução deste medicamento apresenta características ácidas, podendo provocar instabilidade química ou física quando misturada com outros compostos, principalmente com soluções alcalinas. Caso seja necessário utilizar concomitante com outros medicamentos, deve-se administrar em

bolsas ou frascos, separadamente. Se a técnica em Y estiver sendo utilizada, suspender temporariamente a administração de um medicamento enquanto se administra o outro.

ATENÇÃO (B): A vancomicina é muito irritante para os tecidos e não deve ser administrada por via intramuscular. Cuidado para evitar extravasamento na administração IV. Pode gerar dor e tromboflebite. Uma alternativa é administração lenta e diluída do medicamento, entre 2,5 – 5 mg/mL e rodízios dos locais de administração (MCEVOY, 2011).

ATENÇÃO (C): Este medicamento é excretado no leite humano e é necessário ter cautela quando for administrado em mulheres que estejam amamentando. É indicado descontinuar o medicamento ou a amamentação, considerando a importância da terapêutica para a mãe. Utilizar a vancomicina na gravidez apenas quando for claramente necessária (MCEVOY, 2011).

MEDICAMENTO CATEGORIA DE RISCO C NA GRAVIDEZ

4.2.3 Efeitos adversos da Vancomicina

Podem ser citados, como efeitos adversos da vancomicina, efeitos locais e sistêmicos ligados à via de administração, reações dermatológicas como urticária, dermatite escamativa, vasculites e *rash*, efeitos hematológicos como neutropenia, eosinofilia e raramente trombocitopenia e gastrointestinais (BRUNIERA *et al.*, 2015; MCEVOY, 2011; RYBAK, 2006; RYBAK *et al.*, 2009).

A velocidade de administração é de 10 mg/minuto (DIPIRO *et al.*, 2014; BRATZLER *et al.*, 2013; MCEVOY, 2011). Quando a vancomicina é infundida de forma rápida, a distribuição também ocorre dessa maneira a fim de equilibrar as concentrações plasmáticas e teciduais. Com o aumento abrupto da concentração de vancomicina nos tecidos, há a estimulação dos mastócitos teciduais que liberam histamina, dando início a um evento adverso conhecido como “síndrome do homem-vermelho” que causa reações eritomasas, taquicardia, hipotensão e intenso rubor e se caracteriza como uma reação à liberação de histamina, embora não anafilática (BAUER, 2008; MCEVOY, 2011; RYBAK *et al.*, 2009).

Além destes, outros importantes efeitos adversos potenciais relacionados ao uso de vancomicina são os efeitos oto e nefrotóxicos (BRUNIERA *et al.*, 2015; RYBAK, 2006; RYBAK *et al.*, 2009). Esses efeitos adversos surgem com pouca frequência, sendo manifestações mais prováveis em pacientes com insuficiência renal (IR), pacientes que recebem altas doses do medicamento ou por longos períodos e, ainda, a administração com

outros medicamentos que possuem estes mesmos efeitos adversos, pois acabam potencializados. O efeito de ototoxicidade pode aparecer como vertigem, tontura, zumbido e até surdez; já o efeito de nefrotoxicidade pode ocorrer com elevações transitórias nas concentrações séricas de ureia e ou creatinina e presença de cilindros hialinos e/ou granulares e albumina na urina (MCEVOY, 2011).

Incompatibilidades: Com os seguintes medicamentos: albumina humana, aminofilina, anfotericina B (complexo com colesteril sulfato), aztreonam, bivalirudina, cefazolina, cefotaxima, cefotetano, cefoxitina, ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima, cloranfenicol (succinato sódico), dimenidrinato, fusidato sódico, foscarnet, heparina sódica, idarrubicina, metotrexato sódico, nafcilina sódica, omeprazol, pantoprazol sódico, piperacilina + tazobactam, propofol, sargramostim, ticarcilina + clavulanato de potássio e varfarina.

4.2.3 Interações Medicamentosas

As principais interações nesta classe de antimicrobiano são a ototoxicidade e nefrotoxicidade aditivas, devido ao uso sistêmico ou tópico simultâneo de outras fármacos oto e nefrotóxicos, como, por exemplo, aminoglicosídeos e anfotericina B (MCEVOY, 2011).

A vancomicina e os aminoglicosídeos podem atuar de maneira sinérgica contra muitas cepas de *Staphylococcus aureus*, estreptococos não-enterocócicos do grupo D (*Streptococcus bovis*), enterococos (*Enterococcus faecalis*) e *Estreptococos viridans*. Porém, potencializa os efeitos de ototoxicidade e nefrotoxicidade (MCEVOY, 2011).

O uso concomitante de vancomicina e agentes anestésicos está associado a reações anafilactóides (MCEVOY, 2011) que são clinicamente semelhantes às reações anafiláticas. No entanto a etiologia não é mediada à presença de IgE (CÉSAR *et al.*, 2017) e aumento de reações à infusão, por exemplo, hipotensão, rubor, eritema, urticária e prurido, sintomas que são minimizados se o antimicrobiano for administrado 1 hora antes da indução anestésica (MCEVOY, 2011).

4.3 CLINDAMICINA - LINCOSAMIDAS

A clindamicina é um antimicrobiano semissintético da classe das lincosamidas e tem principalmente ação bacteriostática, inibindo a síntese proteica e interferindo na formação de complexos de iniciação e nas reações de translocações. O antimicrobiano liga-se na

subunidade 50S do ribossomo, alterando a superfície bacteriana, facilitando a opsonização, fagocitose e destruição intracelular dos patógenos, tornando-se eficaz em infecções anaeróbias, em especial aquelas causadas por *Bacteroides* sp., *Staphylococcus aureus* comunitário resistente à meticilina, *Streptococcus pneumoniae* macrolídeo-resistente e clindamicina-sensível (MURPHY; LE, 2019; KATZUNG, MASTERS, TREVOR, 2014; RANG, DALE, RITTER, 2012; MCEVOY, 2011; LACY *et al.*, 2009).

Este antimicrobiano tem alta ligação às proteínas plasmáticas, sendo bem distribuído nos tecidos, exceto no cérebro e líquido cefalorraquidiano. A clindamicina possui metabolismo hepático e os metabólitos são eliminados na bile ou na urina (KATZUNG, MASTERS, TREVOR, 2014; MCEVOY, 2011; LACY *et al.*, 2009). O quadro 05 apresenta parâmetros farmacocinéticos da clindamicina.

Quadro 05 – Parâmetros Farmacocinéticos da Clindamicina				
Excreção Urinária (%)	Ligação a Proteínas Plasmáticas (%)	Depuração (L/min/kg)	Volume de Distribuição (L/kg)	Tempo de Meia-Vida (h)
13	93,6 ± 0,2	4,7 ± 1,3 ^a	1,1 ± 0,3 ^b	2,9 ± 0,7 ^c
^a Pode variar em crianças.				
^b Pode variar pacientes com doenças renais e crianças.				
^c Pode variar pacientes com doenças renais, crianças e grávidas; pode aumentar em prematuros.				

Fonte: adaptado de BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, (2011).

4.3.1 Indicações cirúrgicas e doses recomendadas

A clindamicina está indicada como alternativa para paciente alérgicos a β -lactâmicos, embora também tenha indicações para redução de ISC para cirurgias limpas e contaminadas de cabeça e pescoço (JOCUM, 2018; SAAGAR, 2017; SHC, 2017a; DIPIRO *et al.*, 2014; SIGN, 2014; BRATZLER *et al.*, 2013). Os consensos consultados recomendam a administração de clindamicina em dose única, sendo a posologia 600 mg (JOCUM, 2018; SAAGAR, 2017) ou 900 mg (JOCUM, 2018; SHC, 2017a; BRATZLER *et al.*, 2013) por infusão IV com taxa igual ou inferior a 30 mg/minuto, esta deve cessar \leq 30 minutos antes da incisão na pele e iniciar de 30 a 60 minutos antes do procedimento (JOCUM, 2018; SAAGAR, 2017; SHC, 2017a; DIPIRO *et al.*, 2014; SIGN, 2014; BRATZLER *et al.*, 2013). Jocum (2018) justifica a diferença dose de acordo com o peso, sendo 600 mg < 70 kg e 900 mg para pacientes > 70 kg.

4.3.2 Cuidados especiais em preparo e administração da Clindamicina

Nome (Laboratório); Fosfato de Clindamicina (NOVA FARMA);

Apresentação: Ampola de 150 mg/mL – 2 mL e 4 mL.

Orientações gerais: Devem ser armazenados em embalagem original, em temperatura ambiente (15°C a 30°C) e protegidos da umidade e da luz.

Características visuais: Apresenta-se na forma de solução injetável, estéril e quase incolor a levemente amarelada. E, após a diluição, torna-se uma solução límpida e incolor; é uma solução isenta de partículas visíveis.

Via Infusão Intravenosa: A concentração da solução não deve ser superior a 18 mg/mL e a taxa de infusão não pode exceder 30 mg/minuto. De acordo com as boas práticas de manipulação, as misturas medicamentosas (diluições) devem ser utilizadas logo após a preparação; nunca administrar em bólus.

Compatibilidade para diluições: Cloreto de sódio 0,9%, Glicose 5% ou Ringer Lactato.

Volume: 50 mL (600 mg); 50 – 100 mL (900 mg). **Tempo de infusão:** 20 minutos a 30 minutos.

Orientações específicas: Após preparo do medicamento (diluição), este deve ser utilizado em até 16 dias sob temperatura ambiente (15°C a 30°C) ou em até 32 dias sob refrigeração (2°C a 8°C), ambos protegidos da luz.

ATENÇÃO (A): O medicamento é excretado no leite materno (LACY *et al.*, 2009).

Incompatibilidades: Ampicilina sódica, fenitoína sódica, barbitúricos, aminofilina, gluconato de cálcio, sulfato de magnésio, ceftriaxona sódica e ciprofloxacino.

MEDICAMENTO CATEGORIA DE RISCO B NA GRAVIDEZ

4.3.3 Efeitos adversos da Clindamicina

Na administração IV deste medicamento é muito comum o relato de efeitos gastrointestinais como diarreia e dor abdominal, e ainda, em casos mais graves, colite pseudomembranosa (LACY *et al.*, 2009), sendo resultado da destruição da flora do trato gastrointestinal normal (MURPHY; LE, 2019), tornando-se assim um fator para desenvolver diarreia e colite associada ao *Clostridium difficile*. Com menos frequência, é relatado efeitos dermatológicos como *rash* cutâneo, urticária e síndrome de Stevens-Johnson (MCEVOY, 2011; LACY *et al.*, 2009).

4.3.4 Interações medicamentosas

Aumento da duração do bloqueio neuromuscular quando administrado concomitantemente com tubocurarina e pancurônio; alimentos podem retardar sua concentração máxima; a utilização da erva-de-são-joão pode diminuir os níveis de clindamicina (MCEVOY, 2011; LACY *et al.*, 2009).

4.4 METRONIDAZOL – NITROIMIDAZÓLICOS

O metronidazol é um agente sintético de primeira linha da família dos nitroimidazólicos, e atua como antimicrobiano e antiparasitário. Esse medicamento tem atividade contra bactérias anaeróbicas e contra alguns protozoários, como os causadores de amebíase, tricomoníase e giardíase, sendo indicado também para combater a diarreia e colite associada ao *Clostridium difficile*, devido às inúmeras indicações, têm diversas formas farmacêuticas e pode ser administrado por via oral, retal, vaginal e intravenosa, sendo esta última a recomendada para redução de ISC causada por bactérias anaeróbicas (KATZUNG, MASTERS, TREVOR, 2014; RANG, DALE, RITTER, 2012; MCEVOY, 2011; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, 2011; LACY *et al.*, 2009).

Em micro-organismos suscetíveis, o antimicrobiano sofre processo de redução no interior desses patógenos, o qual gera metabólitos que são responsáveis pelos efeitos bactericidas, rompendo o DNA e inibindo a síntese de ácidos nucleicos. Semelhante aos aminoglicosídeos, o metronidazol exibe efeito de morte das bactérias dependente da concentração e ação pós-antibiótico (KATZUNG, MASTERS, TREVOR, 2014; RANG, DALE, RITTER, 2012). O Quadro 06 apresenta os parâmetros farmacocinéticos do metronidazol.

Quadro 06 – Parâmetros Farmacocinéticos do Metronidazol				
Excreção Urinária (%)	Ligação a Proteínas Plasmáticas (%)	Depuração (L/min/kg)	Volume de Distribuição (L/kg)	Tempo de Meia-Vida (h)
10 ± 2	11 ± 3	1,3 ± 0,3 ^b	0,74 ± 0,10 ^c	8,5 ± 2,9 ^d

^a Pode variar em pacientes com doença de crohn.
^b Pode diminuir em pacientes com doenças hepáticas e neonatos; pode variar em grávidas, doença renal, pacientes com doença de crohn e idosos.
^c Pode variar em pacientes com doenças renais, com doença de crohn e doenças hepáticas.

^a Pode aumentar em neonatos e pacientes com doenças hepáticas; pode variar em grávidas, crianças, pacientes com doenças renais e doença de crohn.

Fonte: adaptado de BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, (2011); LAMP *et al.*, (1999); LAU *et al.*, (1992).

4.4.1 Indicações cirúrgicas e doses recomendadas

Os consensos consultados recomendam o uso de metronidazol em procedimentos endoscópicos gastrointestinais como, por exemplo, colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; cirurgias gastrointestinais como colorretal e ressecção de fígado; cirurgias de cabeça e pescoço com incisão através de mucosas, como oral, nasal, faríngea e esofágica; cirurgias obstétricas ou ginecológicas como histerectomias; cirurgias torácicas em caso de abscessos; cirurgias vasculares nos casos de amputação, e por fim, cirurgias urológicas se houver chance de entrar no lúmen intestinal para cobrir patógenos anaeróbicos (JOCUM, 2018; SAAGAR, 2017; SHC, 2017a; DIPIRO *et al.*, 2014; SIGN, 2014; BRATZLER *et al.*, 2013).

Em todas as indicações, o metronidazol é utilizado em associação com outro antimicrobiano, seja ele cefazolina ou gentamicina. A dose recomendada também é a mesma em todos os casos: administração de 500 mg de metronidazol por infusão IV, que deve ser iniciada de 30 a 60 minutos antes da incisão cirúrgica (JOCUM, 2018; SAAGAR, 2017; SHC, 2017a; DIPIRO *et al.*, 2014; SIGN, 2014; BRATZLER *et al.*, 2013).

A recomendação do fabricante Flagyl ® (SANOFI) para doses profiláticas não é condizente com a literatura, pois a mesma sugere que sejam administrados 1500 mg de metronidazol em infusão uma hora antes da cirurgia e cita que, quando ocorrer contaminação no ato cirúrgico, a dose deve ser repetida 24 horas após a cirurgia.

4.4.2 Cuidados especiais em preparo e administração do Metronidazol

Nome (Laboratório); Flagyl ® (SANOFI);

Apresentação: Bolsa plástica com 500 mg em 100 mL.

Orientações gerais: Deve ser armazenados em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Características visuais: Apresenta-se na forma de líquido límpido apresentando uma ligeira coloração amarela; é uma solução isenta de partículas visíveis.

Via Infusão Intravenosa: A taxa de perfusão deve ser feita na razão de 5 mL/minuto, sendo assim, de acordo com fabricante, uma bolsa tem o tempo de infusão de 20 minutos. Cada 1

mL contém 5 mg de metronidazol, sendo a razão 25 mg/minuto a infusão.

Orientações específicas: Deve ser utilizado imediatamente após abertura, não sendo recomendado o reaproveitamento ou armazenamento em geladeiras.

ATENÇÃO (A): Pode ser administrado concomitantemente com outros agentes antimicrobianos desde que em acessos diferentes.

ATENÇÃO (B): Informar aos pacientes que o medicamento pode provocar escurecimento da urina em razão aos metabólitos gerados após metabolismo do metronidazol.

ATENÇÃO (C): Este medicamento atravessa a barreira placentária, portanto, deve ser utilizado com cautela em grávidas; o metronidazol é excretado no leite materno.

MEDICAMENTO CATEGORIA DE RISCO B NA GRAVIDEZ

4.4.3 Efeitos adversos do Metronidazol

A utilização desse fármaco na forma IV pode gerar efeitos gastrointestinais como náuseas, vômitos, desconforto abdominal, diarreia e gosto metálico; efeitos no sistema nervoso central como tonturas, vertigens, confusão e falta de coordenação. Podem ocorrer também, efeitos geniturinários com alteração da cor da urina para marrom-avermelhada devido aos metabólitos do fármaco que são insolúveis (MCEVOY, 2011).

4.4.4 Interações medicamentosas

O metronidazol pode potencializar os efeitos dos antitrombóticos orais, pois aumenta o tempo de protrombina (TP), elevando as chances de sangramentos; o uso de fenitoína e fenobarbital reduzem a meia-vida e os efeitos do antimicrobiano; o uso concomitante com álcool não é recomendado e causa sintomas caracterizados por rubor, cefaleia, sudorese ou taquicardia devido à inibição das desidrogenases; pode aumentar a toxicidade do lítio (MCEVOY, 2011; LACY *et al.*, 2009).

4.5 GENTAMICINA – AMINOGLICOSÍDEOS

A gentamicina é um antimicrobiano da classe dos aminoglicosídeos. O fármaco atua inibindo a síntese proteica dos patógenos sensíveis, a qual realiza ligação irreversível à subunidade 30S dos ribossomos produzindo efeito bactericida. De maneira geral, o antimicrobiano é ativo contra muitas bactérias gram-negativas e algumas gram-positivas,

ambas aeróbicas e muito utilizado em infecções hospitalares provocadas por *Pseudomonas aeruginosa* (KATZUNG, MASTERS, TREVOR, 2014; RANG, DALE, RITTER, 2012; MCEVOY, 2011; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, 2011; LACY *et al.*, 2009).

Sabe-se que a gentamicina é um antimicrobiano que exibe morte bacteriana dependente da concentração, ou seja, matam bactérias mais rapidamente quando as suas concentrações são mais altas. E, ainda, possuem efeito pós-antibiótico, uma vez que o efeito bactericida continua, embora as concentrações séricas tenham caído abaixo da *MIC* (ASÍN- PRIETO; RODRÍGUEZ-GASCÓN; ISLA, 2015; BAUER, 2008). Para esses medicamentos, o índice de farmacocinética/farmacodinâmica para demonstrar sua eficácia foi por muito tempo as taxas de concentração máxima $C_{m\acute{a}x}/MIC \geq 8$ a 10 (DE VELDE *et al.*, 2018; FEDERICO *et al.*, 2017; ONUFRAK; FORREST; GONZALEZ, 2016; PAGKALIS *et al.*, 2011).

Atualmente, pesquisas têm demonstrado que o índice de farmacocinética/farmacodinâmica *AUC/MIC* pode ser um indicador mais confiável para confirmar eficácia antimicrobiana para os aminoglicosídeos. De acordo com a literatura, uma razão entre *AUC/MIC* de 30 a 50 é eficaz contra patógenos gram-negativos (BLAND; PAI; LODISE, 2018).

Em geral, os aminoglicosídeos são pouco absorvidos quando por via oral. Por conta disso, são administrados de forma injetável, por via intramuscular (IM) ou intravenosa (IV). O volume de distribuição da gentamicina é baixo e realiza pouca ligação com as proteínas plasmáticas (MCEVOY, 2011). O quadro 07 indica quais os parâmetros farmacocinéticos da gentamicina.

Quadro 07 – Parâmetros Farmacocinéticos da Gentamicina				
Excreção Urinária (%)	Ligação a Proteínas Plasmáticas (%)	Depuração (L/min/kg)	Volume de Distribuição (L/kg)	Tempo de Meia-Vida (h)
> 90	<10	0,82CLcr + 0,11 ^a	0,31 ± 0,10 ^b	2-3

^a Pode diminuir em obesos.
^b Pode variar em doenças renais, crianças, idoso; pode diminuir em obesos; pode aumentar em neonatos.

Fonte: adaptado de BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, (2011); BAUER, (2008).

No entanto, há fatores que influenciam a farmacocinética dos aminoglicosídeos, especialmente alterações fisiológicas ou não que alteram o volume de distribuição. Os fatores

e como eles são incorporados na determinação dos parâmetros farmacocinéticos estão apresentados no quadro 08.

Quadro 08: Fatores que influenciam parâmetros farmacocinéticos da Gentamicina		
Alteração fisiológica ou patológica	Tempo de meia-vida	Volume de distribuição
Falência Renal	50 horas	0,26 L/kg
Queimaduras	1,5 horas	0,26 L/kg
Obesidade	2 - 3 horas	$Vd = 0,26 [IBW + 0,4 (TBW - IBW)]$
Fibrose Cística	1,5 horas	0,35 L/kg
Ascite/Edema	Variável	$Vd = (0,26 \cdot DBW) + (TBW - DBW)$
Terapia com Penicilina	Variável	0,26 L/kg

IBW = *Ideal body weight* (peso corporal ideal); TBW = *Total body weight* (peso corporal total); DBW = *dry body weight* (peso corporal seco).

Fonte: adaptado de BAUER (2008).

Os aminoglicosídeos são moléculas hidrofílicas e polares. Devido a essa característica, não penetram nos adipócitos significativamente. No entanto, em pacientes obesos, ou seja, acima de 30% do seu peso corporal ideal, o volume de distribuição dos aminoglicosídeos aumenta devido ao fluido extracelular adicional contido no tecido adiposo. É em razão disso que se realiza a correção para administrar a dose correta (SHC, 2017b; BAUER, 2008).

4.5.1 Indicações cirúrgicas e doses recomendadas

A gentamicina pode ser utilizada em associação com o metronidazol em procedimentos abdominais e procedimentos endoscópicos gastrointestinais; com a vancomicina para cirurgias cardíacas, procedimentos cardiológicos como inserção de marca-passo permanente; com a clindamicina em cirurgias obstétricas ou ginecológicas, sendo que todas essas indicações são opções para pacientes alérgicos a β -lactâmicos (JOCUM, 2018; SAAGAR, 2017; SHC, 2017a; DIPIRO *et al.*, 2014; SIGN, 2014; BRATZLER *et al.*, 2013; MCEVOY, 2011).

Em pacientes não alérgicos a β -lactâmicos, a gentamicina aparece indicada em associação com cefazolina e metronidazol para cirurgia do trato gastrointestinal e associada apenas a cefazolina para cirurgias urológicas. Não há indicação para utilizar gentamicina como único fármaco para profilaxia antimicrobiana/prevenção de ISC (JOCUM, 2018; SAAGAR, 2017; SHC, 2017a; DIPIRO *et al.*, 2014; SIGN, 2014; BRATZLER *et al.*, 2013; MCEVOY, 2011).

A dose varia com o tipo de procedimento, e são recomendadas doses de 2 a 5 mg/kg via IV. Doses mais altas são indicadas para cirurgias cardíacas e procedimentos cardiológicos como valvuloplastias (JOCUM, 2018; SAAGAR, 2017; SHC, 2017a; DIPIRO *et al.*, 2014; SIGN, 2014; BRATZLER *et al.*, 2013; MCEVOY, 2011).

4.5.2 Cuidados especiais em preparo e administração da Gentamicina

Nome (Laboratório); Hytamicina ® (HYPOFARMA);

Apresentação: Solução injetável de 40 mg/2 mL.

Orientações gerais: Devem ser armazenados em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Características visuais: Apresenta-se na forma de solução límpida e incolor.

Via Infusão Intravenosa: Iniciar a infusão de 30 a 60 minutos antes da incisão cirúrgica.

Compatibilidade para diluições: Cloreto de sódio 0,9% e Glicose 5%.

Volume: 50 mL a 200 mL. **Tempo de infusão:** 30 a 120 minutos.

Orientações específicas: Após aberto, uso imediato.

ATENÇÃO (A): É necessário determinar o peso corporal do paciente para calcular a dose correta. Em pacientes obesos, a dose deverá basear-se na massa corporal magra estimada.

ATENÇÃO (B): Não deve ser infundida simultaneamente com outros medicamentos, como por exemplo β-lactâmicos.

MEDICAMENTO CATEGORIA DE RISCO D NA GRAVIDEZ

4.5.3 Efeitos Adversos

Assim como os demais aminoglicosídeos, a gentamicina apresenta uma margem terapêutica estreita, o que lhe confere elevado potencial para induzir ototoxicidade e nefrotoxicidade, de forma reversível ou irreversível (MCEVOY, 2011; LACY *et al.*, 2009; BAUER, 2008).

4.5.4 Interações medicamentosas

O uso simultâneo do antimicrobiano com anestésicos gerais ou agentes bloqueadores musculares, como por exemplo, rocurônio e succinilcolina, pode levar a parada respiratória

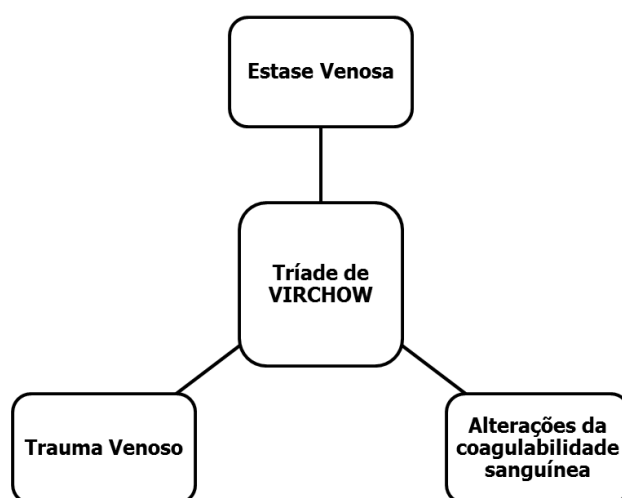
devido à potencialização do efeito. Quando é necessário o uso, deve-se acompanhar os sinais de depressão respiratória (MCEVOY, 2011; LACY *et al.*, 2009; BAUER, 2008).

5. PRINCIPAIS AGENTES FARMACOLÓGICOS NA PROFILAXIA DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO

O tromboembolismo venoso (TEV) é amplamente conhecido como uma complicação comum de procedimentos cirúrgicos, desencadeado pela liberação de substâncias pró-trombóticas nos tecidos lesados, imobilização e comorbidades médicas (WHEELER; ANDERSON, 1991). Essas complicações ocorrem quando um trombo obstrui um vaso sanguíneo, seja total ou parcialmente (NACIF; GAZONI; LOPES, 2009). Se isto ocorre em veias profundas, é chamado de trombose venosa profunda (TVP); caso ocorra na artéria pulmonar, é chamado de embolia pulmonar (EP) (FARHAT; GREGÓRIO; CARVALHO, 2018). O trombo é um coágulo anormal desenvolvido no vaso sanguíneo e com o escoamento do sangue nos vasos a tendência é ele desprender-se e circular livremente (HALL; GUYTON, 2011).

A chamada tríade de Virchow é a base do processo de trombogênese e é dependente de três fatores para gerar o trombo, sendo eles: trauma venoso, estase venosa e hipercoagulabilidade, representados no Diagrama 01.

Diagrama 01: Tríade de Virchow



Fonte: adaptado de KUSHNER; WEST; PILLARISSETTY (2019).

O desequilíbrio da hemostasia normal ocorre em decorrência de fatores como: à lesão vascular gerado no traumatismo, como fraturas de pelve, quadril ou perna, cirurgias ortopédicas e cateter venoso de demora; aos estados de hipercoagulabilidade que incluem neoplasias malignas, resistências à proteína C ativada, deficiências de proteína C, proteína S ou antitrombina, uso de estrogênio, anticorpos antifosfolipídeos, concentrações elevadas dos fatores VIII, IX e/ou XI; e à estase causada por lesão das válvulas venosas, obstrução venosa, imobilidade prolongada, aumento da viscosidade sanguínea, cirurgias, imobilidade, obesidade entre outros (DIPIRO *et al.*, 2014).

Os medicamentos comumente recomendados pelo programa de recuperação acelerada, *ERAS Society*, são a heparina não fracionada (HNF) e heparina de baixo peso molecular (HBPM), e quando necessária adição de terapias não farmacológicas como as meias elásticas de compressão graduada (MECG) ou compressão pneumática intermitente (CPI). A escolha do método de prevenção irá variar com o risco de TEV do paciente e este leva em consideração características individuais e do procedimento realizado (LOW *et al.*, 2019; GUSTAFSSON *et al.*, 2019; BATCHELOR *et al.*, 2019; NELSON *et al.*, 2019; TEMPLE-OBERLE *et al.*, 2017; DORT *et al.*, 2017; MELLOUL *et al.*, 2016; THORELL *et al.*, 2016; MORTENSEN *et al.*, 2014; CERANTOLA *et al.*, 2013; LASSEN *et al.*, 2012; NYGREN *et al.*, 2012).

A nona edição do consenso publicado pelo *American College of Chest Physicians* estratifica os pacientes cirúrgico em quatro categorias de risco de TEV, sendo elas: muito baixo; baixo; moderado e alto. Dois escores são utilizados para avaliação do risco de TEV para esses pacientes, são eles o escore de Rogers e escore de Caprini (GOULD *et al.*, 2012). O escore de Caprini está detalhado no Anexo B. Ainda que, existam escores para avaliação do risco para pacientes hospitalizados, a profilaxia ainda é subutilizada ou realizada de forma errônea (TRAN *et al.*, 2019; LAU *et al.*, 2018; LOPES *et al.*, 2017). A escolha da profilaxia de TEV leva em consideração o risco de TEV e o risco de hemorragia pós-operatória (GOULD *et al.*, 2012). A avaliação do risco de sangramento está apresentada no Anexo C. O quadro 09 apresenta a estratificação e as orientações para prevenção de TEV em pacientes cirúrgicos.

Quadro 09: Estratificação e Orientações para a prevenção do TEV em pacientes cirúrgicos			
RISCO DE TEV	ESCORE ROGERS	ESCORE CAPRINI	ORIENTAÇÃO
Muito baixo (<	< 7	0	Deambulação precoce

0,5%)			
Baixo (1,5%)	7 – 10	1 - 2	Profilaxia mecânica - CPI
Moderado (3,0%): Sem risco de hemorragia grave	10	3 - 4	HBPM HNF CPI – Profilaxia farmacológica
Moderado (3,0%): Com risco de hemorragia grave	10	3 - 4	Profilaxia mecânica - CPI
Alto (6,0%): Sem risco de hemorragia grave	> 10	> 5	HBPM ou HNF + Profilaxia mecânica – CPI ou MECG
Alto (6,0%): Com risco de hemorragia grave	> 10	> 5	Profilaxia mecânica – CPI e aguardar diminuir o risco de sangramento, para a profilaxia farmacológica ser iniciada.
CPI: compressão pneumática intermitente; MECG: meias elásticas de compressão graduada; HBPM: heparina de baixo peso molecular; HNF: heparina não fracionada.			

Fonte: adaptado de GOULD *et al.* (2012).

Os protocolos do *ERAS Society* repassam algumas recomendações quanto ao início, duração e manejo da prevenção do TEV. Para gastrectomias, cirurgias pulmonares, cistectomia, cirurgias hepáticas, pancreatoduodenectomia e esofagectomias, é indicado iniciar de 2 – 12 horas antes da cirurgia e manter até o paciente ter mobilidade. Realizar a profilaxia por até 4 semanas e se o paciente for de alto risco, adicionar meias elásticas de compressão graduada (MECG) ou compressão pneumática intermitente (CPI) (BATCHELOR *et al.*, 2019; LOW *et al.*, 2019; MELLOUL *et al.*, 2016; MORTENSEN *et al.*, 2014; CERANTOLA *et al.*, 2013; LASSEN *et al.*, 2012;).

Nas recomendações para cirurgia bariátrica, o *ERAS Society* sugere medidas não farmacológicas + medidas farmacológicas, com dose e duração individualizadas. Pacientes que realizam cirurgia bariátrica são, no mínimo pacientes com risco moderado e a primeira dose é recomendada de 8 – 12 horas após o procedimento cirúrgico e estendendo o uso por 3 – 4 semanas. A dose deve ser ajustada pelo IMC, sendo ele classificado em 30 kg/m², 40 kg/m² e 50 kg/m² as doses são, respectivamente, de 6.000 UI, 8.000 UI e 10.000 UI (THORELL *et al.*, 2016).

Para pacientes submetidos a procedimentos de cirurgia geral, abdominal e/ou pélvicos para câncer, com risco alto de TEV e sem risco alto de complicações hemorrágicas, recomenda-se tromboprofilaxia farmacológica estendida por 4 semanas com HBPM, em comparação a duração usual de 7-10 dias (GARCIA *et al.*, 2012).

5.1 MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS

As medidas não farmacológicas adotadas para prevenção do TEV são as meias elásticas de compressão graduada (MECG) e a compressão pneumática intermitente (CPI), a vantagem em utilizá-las é que melhoram o retorno venoso, sendo assim, reduzem o risco de TEV sem aumentar o risco de sangramento, um problema comum no uso de terapia farmacológica (DIPIRO *et al.*, 2014; GARCIA, D. A. *et al.*, 2012; CAPRINI, 2010).

O benefício em utilizar as MECG acontece através do aumento da velocidade do fluxo venoso por meio de compressão graduada, sendo a região do tornozelo a que possui maior compressão. As MECG apresentam efeitos adicionais à terapia farmacológica de prevenção do TEV, porém alguns pacientes acham desconfortáveis ou são impossibilitados de utilizá-las por reações adversas na pele (DIPIRO *et al.*, 2014; CAPRINI, 2010).

A CPI emprega no seu funcionamento insuflação em sequência de diversos manguitos envoltos nos membros inferiores do paciente com o intuito de aumentar a velocidade do retorno venoso. Os manguitos possuem compressão graduada e inflam em ciclos contínuos de 1 a 2 minutos, dos tornozelos à coxa. É recomendado que a CPI seja utilizada por pelo menos 18 horas/dia, o que se torna um problema para o paciente, dificultando a locomoção e para dormir. Tem-se a preocupação quanto à compressão externa exercida, pois esta pode desalojar um coágulo formado anteriormente (DIPIRO *et al.*, 2014; CAPRINI, 2010).

5.2 HEPARINA NÃO FRACIONADA

A heparina pertence à família de mucopolissacarídeos sulfatados, oriundos de intestino, fígado, pulmão e pele de animais, com variações no peso molecular. É um anticoagulante parenteral indireto que requer um cofator plasmático para exercer papel farmacológico. Esse cofator é a antitrombina que, quando combinada com a heparina resulta em inativação de vários fatores de coagulação, entre eles os fatores XII, XI, X, IX e a trombina. Cerca de um terço das moléculas de heparina possuem a sequência pentassacarídica única e é essa fração responsável pela maior parte do efeito anticoagulante da heparina (KATZUNG, MASTERS, TREVOR, 2014; GARCIA *et al.*, 2012; RANG, DALE, RITTER, 2012).

Esse medicamento pode ser administrado por infusão intravenosa contínua ou injeção subcutânea, sendo que, por via oral a heparina não é absorvida (GARCIA *et al.*, 2012). As diferenças apresentadas na resposta anticoagulante à heparina são explicadas pela extensa

capacidade de ligação com proteínas plasmáticas, macrófagos e fibrinogênio. A biodisponibilidade subcutânea e o tempo de meia-vida da heparina são proporcionais à dose administrada (DIPIRO *et al.*, 2014). O quadro 10 apresenta os parâmetros farmacocinéticos da heparina.

Quadro 10 – Parâmetros Farmacocinéticos da Heparina				
Excreção Urinária (%)	Ligação a Proteínas Plasmáticas (%)	Depuração (L/min/kg)	Volume de Distribuição (L/kg)	Tempo de Meia-Vida (h)
Insignificante	Extenso	$1/(0,65 + 0,008D) \pm 0,1^a$	$0,058 \pm 0,11$	$26 + 0,323D \pm 3$

^a Pode diminuir em mulheres.
A depuração e o tempo de meia-vida são dependentes da dose, talvez devido ao metabolismo saturável com inibição do produto final; D = dose.

Fonte: adaptado de BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN (2011).

5.2.1 Doses recomendadas

Para prevenção de TEV, a dose de HNF é de 5.000UI a cada 12 horas via subcutânea (SC) (baixa dose de HNF). Se necessário uma anticoagulação imediata, é recomendado uma dose via infusão bólus seguida de dose de infusão contínua (DIPIRO *et al.*, 2014; GARCIA *et al.*, 2012).

5.2.2 Cuidados especiais em preparo e administração da Heparina

Nome (Laboratório); Hemofol ® (CRISTÁLIA);

Apresentação: Ampola de 5.000 UI/mL – 5 mL e ampola 5.000 UI/0,25 mg – 0,25 mL.

Orientações gerais: Devem ser armazenados em temperatura ambiente (15°C a 30°C) e protegidos da luz.

Características visuais: Apresenta-se na forma de solução incolor ou levemente amarelada; essa pequena variação não afeta a eficácia terapêutica; é uma solução isenta de partículas visíveis.

Via Subcutânea: Aplicar em região abdominal subdiafragmática com agulha fina; convém levantar uma prega cutânea e injetar a agulha horizontalmente com cuidado, ao final, retirar a agulha na posição horizontal.

Orientações específicas: Uso imediato, qualquer solução remanescente após o uso, deve ser descartada.

MEDICAMENTO CATEGORIA DE RISCO C NA GRAVIDEZ

5.2.3 Efeitos adversos

O principal efeito adverso é a trombocitopenia induzida por heparina (TIH), pode ocorrer mesmo utilizando doses baixas. As complicações tromboembólicas são muitas, como embolia pulmonar, necrose isquêmica do membro, necessitando de amputação de membro, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral. O mecanismo é imunológico e as plaquetas se agrupam de maneira excessiva, resultando em obstrução do vaso sanguíneo. O monitoramento é realizado através das contagem das plaquetas em pacientes com risco > 1% de desenvolver TIH, e deve ser realizado a cada 2 ou 3 dias até suspensão da heparina. A heparina deve ser suspensa e deve-se realizar exames para detectar anticorpos contra heparina ligados ao fator plaquetária IV (DIPIRO *et al.*, 2014; GARCIA *et al.*, 2012; LINKINS *et al.*, 2012).

A anticoagulação com outros medicamentos é necessária até recuperação das plaquetas do paciente, como por exemplo argatroban, lepirudin ou danaparoid. Embora as HBPM sejam menos imunogênicas que HNF, não é utilizada em pacientes com TIH pois há chance de reação cruzada (DIPIRO *et al.*, 2014; GARCIA *et al.*, 2012; LINKINS *et al.*, 2012).

5.3 ENOXAPARINA SÓDICA – HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR (HBPM)

A enoxaparina sódica é derivada da HNF através de hidrólise alcalina do éster benzil heparina de origem na mucosa intestinal suína (KATZUNG, MASTERS, TREVOR, 2014; GARCIA *et al.*, 2012; RANG, DALE, RITTER, 2012; MCEVOY, 2011; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, 2011). As HBPM têm um terço do peso molecular da HNF e, em razão das diversas formas de obtenção das HBPM, os medicamentos não são intercambiáveis entre si, pois apresentam características farmacocinéticas e perfis anticoagulantes diferentes (GARCIA *et al.*, 2012).

O antitrombótico realiza ligação com a antitrombina III e exerce sua atividade anticoagulante principalmente pela inibição do fator Xa, além de outros fatores de coagulação como o XIIa, XIa e IXa. Eles apresentam uma relação risco-benefício mais favorável do que a HNF quando utilizados no tratamento de TEV e possuem propriedades farmacocinéticas

superiores. Como exemplo, tem melhor biodisponibilidade SC compara com a HNF; *clearance* independente da dose; tempo de meia-vida maior e menor incidência de efeitos colaterais, como por exemplo, a trombocitopenia (KATZUNG, MASTERS, TREVOR, 2014; DIPIRO *et al.*, 2014; GARCIA *et al.*, 2012).

Esse desempenho farmacocinético superior é explicado à ligação reduzida a proteínas e células. O pico de efeito é em torno de 3 a 5 horas e é eliminada pelos rins, portanto, em pacientes com insuficiência renal (IR) o tempo de meia-vida é prolongado (KATZUNG, MASTERS, TREVOR, 2014; DIPIRO *et al.*, 2014; MCEVOY, 2011). O quadro 11 apresenta os parâmetros farmacocinéticos da enoxaparina.

Quadro 11 – Parâmetros Farmacocinéticos da Enoxaparina Sódica				
Excreção Urinária (%)	Ligação a Proteínas Plasmáticas (%)	Depuração (L/min/kg)	Volume de Distribuição (L/kg)	Tempo de Meia-Vida (h)
-	-	0,3 ± 0,1 ^a	0,12 ± 0,04 ^b	3,8 ± 1,3 ^c
^a Pode diminuir em casos de doenças renais. ^b Pode variar em casos de doenças renais. ^c Pode aumentar em casos de doenças renais.				

Fonte: adaptado de BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN (2011).

5.3.1 Acompanhamento do efeito antitrombótico

Há indicações para que o monitoramento da coagulação seja realizado em pacientes obesos e aqueles com insuficiência renal (IR). Os pacientes com IR devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de sangramento (GARCIA *et al.*, 2012). Se o monitoramento for necessário, o teste recomendado é a dosagem do antifator X (GARCIA *et al.*, 2012; MCEVOY, 2011). A faixa recomendada é de 0,6 U/mL - 0,2 U/mL para pacientes com IR (GARCIA *et al.*, 2012).

5.3.2 Doses recomendadas

Pode ser administradas em doses fixas ou ajustadas ao peso do paciente (considerar peso real). A dose indicada para profilaxia de TEV com HBPM em pacientes não ortopédicos é de 40 mg via SC 1x ao dia administrada duas horas antes do procedimento cirúrgico (DIPIRO *et al.*, 2014).

5.3.2 Ajuste de dose

Quando administrada no tratamento de TEV, há a recomendação de redução da dose em 50%, nos pacientes com insuficiência renal grave (Cl < 30 mL/minuto) (GARCIA *et al.*, 2012). Em geral, na prevenção do TEV é administrada em doses fixas, com exceção dos pacientes obesos, nos quais a dose é ajustada conforme o peso (GARCIA *et al.*, 2012). Além disso, doses reduzidas devem ser consideradas para pacientes com baixo peso, no caso de mulheres com < 45 kg e homens < 57 kg. Todos esses pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais e sintomas de sangramento (MCEVOY, 2011).

Para profilaxia de TEV em pacientes com comprometimento renal grave e que serão submetidos à cirurgia abdominal ou ortopédica, a dose recomendada de enoxaparina sódica é de 30 mg uma vez ao dia, via subcutânea (MCEVOY, 2011). No entanto, o fabricante do Clexane® (SANOFI) recomenda um ajuste de dose para 20 mg uma vez ao dia nos casos de insuficiência renal grave.

5.3.3 Cuidados especiais em preparo e administração da Enoxaparina Sódica

Nome (Laboratório); Clexane® (SANOFI);

Apresentação: Solução injetável de 20 mg/ 0,2 mL | 40 mg/0,4 mL | 60 mg/0,6 mL | 80 mg/0,8 mL | 100 mg/1,0 mL

Orientações gerais: Devem ser armazenados em temperatura ambiente (15°C a 30°C) e protegidos da luz.

Características visuais: Apresenta-se na forma de solução límpida, incolor a amarelo pálido; é uma solução isenta de partículas visíveis.

Via Subcutânea: Recomenda-se que, o local de aplicação seja na gordura da parte inferior do abdomen, deixando 5 cm de distância do umbigo; sempre intercalar o local de aplicação, realizando rodízio.

Orientações específicas: Uso imediato, qualquer solução remanescente após o uso deve ser descartada.

ATENÇÃO (A): O medicamento já está pronto para uso; não pressione o êmbolo para expelir bolhas de ar antes de administrar, ocasiona em perda do medicamento.

MEDICAMENTO CATEGORIA DE RISCO C NA GRAVIDEZ

6. PRINCIPAIS AGENTES FARMACOLÓGICOS NA PROFILAXIA DE NÁUSEAS E VÔMITOS PÓS-OPERATÓRIO

Náuseas e vômitos pós-operatórios (NVPO) são sintomas comuns em pacientes de diversas idades. A náusea é definida como episódio anterior ao vômito, que gera desconforto na região epigástrica acompanhada com o impulso de vomitar. O vômito é definido como ejeção do conteúdo gástrico pela boca, provocado por contração dos músculos abdominais. Esses sintomas podem estar associados a inúmeras manifestações e são característicos de gravidez, procedimentos cirúrgicos e alguns medicamentos utilizados no câncer (DIPIRO *et al.*, 2014; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, 2011).

O processo do vômito é desencadeado pelo centro do vômito, uma estrutura do sistema nervoso central (SNC) conectando as seguintes estruturas: zona de gatilho quimiorreceptora (ZQG) e núcleo do trato solitário do nervo vago. Impulsos aferentes chegam aos centros sensoriais, que são a ZQG, córtex cerebral e vias aferentes do TGI, e resulta em impulsos eferentes ao centro de salivação, respiratório e musculatura abdominal levando ao vômito. Nessa região há inúmeros receptores de neurotransmissores como, por exemplo, receptores colinérgicos, histamínicos, dopaminérgicos, opiáceos, serotoninérgicos e benzodiazepínicos (MALLICK- SEARLE; FILLMAN, 2017; VEIGA-GIL; PUEYO; LÓPEZ-OLAONDO, 2017; DIPIRO *et al.*, 2014; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, 2011).

As NVPO têm a etiologia multifatorial, composta por (1) variáveis anestésicas, como o tipo de medicação pré-anestésica e dos próprios anestésicos inalatórios e endovenosos, relaxantes musculares, agentes que revertem o bloqueio neuromuscular e opioides; (2) o tipo e a duração do procedimento cirúrgico; (3) variáveis relacionadas ao paciente; (4) outros: queixas de dor, jejum ou deambulação precoce também podem ser gatilhos. A observação desses fatores por parte dos profissionais envolvidos no perioperatório pode reduzir a incidência com intervenções efetivas (DIPIRO *et al.*, 2014; GAN *et al.*, 2014; RÜSCH *et al.*, 2010).

O tratamento e a prevenção de NVPO podem ser guiados através do escore simplificado de Apfel (TATEOSIAN; CHAMPAGNE; GAN, 2018; DE BOER; DETRICHE; FORGET, 2017; DIPIRO *et al.*, 2014; GAN *et al.*, 2014; RÜSCH *et al.*, 2010; WEILBACH *et al.*, 2006), o qual inclui quatro fatores de risco, e cada um desses fatores de risco aumenta a incidência de NVPO em cerca de 20%, conforme descrito no quadro 12.

Quadro 12: Escore de Apfel simplificado para avaliar risco de NVPO				
Fatores de Risco	Sexo feminino; Não fumar; Histórico de NVPO e Uso de opioides no pós-operatório.			
Pontos	Soma-se 1 ponto a cada fator de risco presente no paciente.			
Risco (%) de NVPO	1 ponto = 20%	2 pontos = 40%	3 pontos = 60%	4 pontos = 80%

Fonte: adaptado de GAN *et al.*, (2014).

As recomendações para pacientes de baixo risco (escore 0 - 1) para apresentar NVPO é observar o paciente, sem medidas farmacológicas de profilaxia. Para pacientes de risco moderado (escore 2) utilizar 1 a 2 intervenções profiláticas. Por outro lado, os pacientes de alto risco (escore 3 – 4) são beneficiados com tratamento multimodal para NVPO que inclua 2 ou mais intervenções ou profilaxia com terapia combinada. Os pacientes de alto risco de NVPO devem ser monitorados e o manejo de dor deve incluir anestésicos regionais e redução no uso de opioides através da analgesia multimodal que inclui o uso de anestesia regional, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), cetamina, gabapentina e paracetamol (GAN *et al.*, 2014; RÜSCH *et al.*, 2010; WEILBACH *et al.*, 2006).

Embora seja muito utilizado na prática clínica operatória, o uso dos opioides causa muitos efeitos colaterais nos pacientes, como íleo paralítico pós-operatório, retenção urinária, náuseas e vômitos. A administração de opioides pode gerar disfunção intestinal, a qual gera náuseas, vômitos, boca seca e constipação. O mecanismo dos opioides causarem NVPO é diverso, podendo envolver o sistema límbico, vestibular e núcleo do trato solitário. Acredita-se que entre os mecanismos estão três das quatro vias que vão ao centro do vômito, sendo elas a estimulação opioide do aparelho vestibular, a estimulação opioide da ZQG e a inibição opioide da motilidade intestinal. Mesmo em doses baixas, os opioides ativam muitos receptores da ZQG estimulando o vômito (FRAUENKNECHT *et al.*, 2019; SMITH; LAUFER, 2014; DE BOER; DETRICHE; FORGET, 2017; COLUZZI *et al.*, 2012).

Considerando que os opioides podem causar NVPO, houve um crescente interesse de propagar uma abordagem multimodal para analgesia, em especial por utilizar menos opioides para diminuir a NVPO (KOVAC, 2018). Nos protocolos de recuperação acelerada, como é o caso do *ERAS*, a analgésica e terapia antiemética multimodal são combinadas para recuperação do paciente (LOW *et al.*, 2019; GUSTAFSSON *et al.*, 2019; BATCHELOR *et al.*, 2019; NELSON *et al.*, 2019; TEMPLE-OBERLE *et al.*, 2017; DORT *et al.*, 2017; MELLOUL *et al.*, 2016; THORELL *et al.*, 2016; MORTENSEN *et al.*, 2014; CERANTOLA *et al.*, 2013; LASSEN *et al.*, 2012; NYGREN *et al.*, 2012).

Existem muitos estudos que avaliaram a prevenção de NVPO de acordo com os preceitos do *ERAS*, (FRAUENKNECHT *et al.*, 2019; HOLDER-MURRAY *et al.*, 2019; TATEOSIAN; CHAMPAGNE; GAN, 2018; BOHL *et al.*, 2016; BROOKES *et al.*, 2015) contudo, além de utilizar apresentações de medicamentos não disponíveis no Brasil, são controversos entre si. Ziemann-Gimmel *et al.* (2014) realizaram um estudo randomizado prospectivo no qual um grupo foi submetido à anestesia geral com anestésicos inalatórios (n = 59) e opioides e no outro grupo os pacientes receberam anestesia total intravenosa (*total intravenous anesthesia* – TIVA) com propofol, cetamina e dexmedetomidina (n = 60).

Os grupos estudados pelos autores foram submetidos à cirurgia bariátrica, que os confere alto risco de desenvolver NVPO. Sendo assim, foi estabelecida uma profilaxia tripla com ondansetrona, dexametasona e adesivo transdérmico de escopolamina. É de suma importância relatar que os autores classificaram os pacientes quanto às características clínicas, não houve diferenças significativas entre ambos os grupos quanto a procedimento cirúrgico e escore de risco para NVPO. Os autores concluíram que a TIVA livre de opioides reduziu o risco de NVPO em comparação a anestesia clássica, de 37,3% para 20,0% de relato de NVPO (ZIEMANN-GIMMEL *et al.*, 2014).

No trabalho realizado por CHIU *et al.* (2018), foram implementados elementos do *ERAS* em pacientes submetidos a mastectomia. As intervenções realizadas pelos autores foram: administração no pré-operatório de gabapentina, paracetamol e escopolamina; anestesia regional (peitoral ou paravertebral); administração intraoperatória de dexametasona e ondansetrona. Os autores compararam o grupo *ERAS* (n = 96) a uma *coorte* retrospectiva (n = 276), que recebeu manejos tradicionais no perioperatório. Os autores concluíram que pacientes submetidos ao cuidado multimodal preconizado no *ERAS* melhorou a analgesia pós-operatória reduzindo consumo de opioides; reduziu NVPO e, conseqüentemente, o tempo de permanência hospitalar (CHIU *et al.*, 2018).

Entre as terapias combinadas podemos citar a associação droperidol + dexametasona; antagonista do receptor 5-HT3 + dexametasona; antagonista do receptor 5-HT3 + droperidol; antagonista do receptor 5-HT3 + dexametasona + droperidol; ondansetrona + casopitant ou escopolamina transdérmica (GAN *et al.*, 2014).

6.1 CLORIDRATO DE ONDANSETRONA – INIBIDOR SELETIVO RECEPTOR 5-HT₃

A ondansetrona é um medicamento antiemético que atua na inibição seletiva dos receptores de serotonina (5-HT₃). A serotonina é liberada no SNC ou no intestino (ZGQ e aferentes viscerais do TGI), atuando como importante transmissor no vômito. Além de muito indicada para prevenção de NVPO, é o medicamento de escolha nos casos de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia com potencial emetogênico moderado ou alto; quando o paciente realiza radioterapia total ou não; e, também, para o tratamento de NVPO quando este não for administrado na profilaxia (KOVAC, 2018; MCEVOY, 2011; LACY *et al.*, 2009).

Quando administrado na forma oral, a ondansetrona é rapidamente absorvida pelo TGI. O medicamento possui grande afinidade com as proteínas plasmáticas e é metabolizado no fígado pelo CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A4, o qual gera metabólitos ativos, seguidos por conjugação com ácido glicurônico ou sulfato. Uma grande parte do remanescente é eliminada pela urina e uma pequena parte pelas fezes. Tem contínua interação com seu receptor, visto que, embora se administre uma vez ao dia, o seu efeito é persistente no organismo (CHRISTOFAKI; PAPAIOANNOU, 2014; LACY *et al.*, 2009; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, 2011). O quadro 13 apresenta os parâmetros farmacocinéticos da ondansetrona.

Quadro 13 – Parâmetros Farmacocinéticos da Ondansetrona				
Excreção Urinária (%)	Ligação a Proteínas Plasmáticas (%)	Depuração (L/min/kg)	Volume de Distribuição (L/kg)	Tempo de Meia-Vida (h)
5	73 ± 2	5,9 ± 2,6 ^a	1,9 ± 0,05 ^b	3,5 ± 1,2 ^c

^a Pode diminuir em mulheres, idosos e doenças hepáticas; pode aumentar em crianças.
^b Pode variar em casos de doenças hepáticas e idosos.
^c Pode aumentar em casos de doenças hepática e idosos; pode variar em crianças.

Fonte: adaptado de CHRISTOFAKI; PAPAIOANNOU (2014); BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, (2011).

6.1.1 Doses recomendadas

A ondansetrona não é recomendada para pacientes que tem baixo risco de NVPO, mas é recomendada nos casos que náuseas e vômitos devem ser evitados no pós-operatório. (MCEVOY, 2011). Para pacientes de alto risco de NVPO a dose preconizada é de 4 mg via IV logo no término da cirurgia (TATEOSIAN; CHAMPAGNE; GAN, 2018; DIPIRO *et al.*,

2014; GAN *et al.*, 2014; CHRISTOFAKI; PAPAIOANNOU, 2014; MCEVOY, 2011), nas terapias associadas citadas anteriormente.

Caso o paciente tenha episódios de NVPO mesmo com a profilaxia de ondansetrona + dexametasona, deve-se realizar terapia de resgate com fármaco de classe farmacológica diferente, como metoclopramida ou droperidol, exceto se for após seis horas no pós-operatório (DIPIRO *et al.*, 2014).

6.1.2 Cuidados especiais em preparo e administração da Ondansetrona

Nome (Laboratório); Nausebron ® (CRISTÁLIA);

Apresentação: Ampola de 2 mg/mL – 2 mL e 4 mL.

Orientações gerais: Devem ser armazenados em temperatura ambiente (15°C a 30°C) e protegidos da luz.

Características visuais: Apresenta-se na forma de solução límpida, incolor e inodoro; é uma solução isenta de partículas visíveis.

Via Bólus: Indicado para doses < de 8 mg, pois não precisam ser diluídas.

Tempo de infusão: 2 – 3 minutos.

Via Infusão Intravenosa: Doses > 8 mg até 16 mg devem ser diluídas antes da administração e infundidas.

Compatibilidade para diluições: Cloreto de sódio 0,9% ou Glicose 5%.

Volume: 50 mL – 100 mL. **Tempo de infusão:** 15 minutos.

Orientações específicas: Uso imediato, quando não diluída, qualquer solução remanescente após o uso, deve ser descartada; após o preparo do medicamento (diluição) a solução é estável por 7 dias sob refrigeração.

ATENÇÃO (A): Para prevenção de NVPO a forma mais utilizada é não diluindo o medicamento (MCEVOY, 2011).

ATENÇÃO (B): Eventualmente o medicamento pode precipitar, caso ocorra, o mesmo pode ser solubilizado após agitação rigorosa (MCEVOY, 2011).

MEDICAMENTO CATEGORIA DE RISCO B NA GRAVIDEZ

6.1.3 Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais evidentes após usar ondansetrona para NVPO é cefaleia,

mal-estar e fadiga. Outros efeitos indesejáveis são distúrbios gastrointestinais como diarreia ou constipação; pode ocorrer elevação transitória das enzimas hepáticas (GAN *et al.*, 2014; KATZUNG, MASTERS, TREVOR, 2014; RANG, DALE, RITTER, 2012; MCEVOY, 2011).

6.2 DEXAMETASONA – GLICOCORTICÓIDE SINTÉTICO

A dexametasona é um glicocorticoide com atividade anti-inflamatória e imunossupressora. Em geral, os glicocorticoides possuem a mesma ação, no entanto, atuam com diferentes potências, devido a isso, possuem muitas indicações de uso, como, por exemplo, para fins de diagnóstico para Síndrome de Cushing; prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia; terapia complementar na meningite bacteriana em crianças (MCEVOY, 2011).

Os glicocorticoides têm muitos efeitos, que incluem alterações no metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios; manutenção do equilíbrio de fluidos e eletrólitos; e preservação da função normal do sistema cardiovascular, do sistema imunológico, rim, músculo esquelético, do sistema endócrino e do sistema nervoso. O mecanismo de ação dos glicocorticoides envolve interações entre os esteroides e receptores intracelulares localizados no núcleo. O complexo esteroide-receptor resultante interage com o DNA, modificando a transcrição do gene, incluindo a síntese de algumas proteínas e inibindo a síntese de outras. (KATZUNG, MASTERS, TREVOR, 2014; RANG, DALE, RITTER, 2012; MCEVOY, 2011).

A dexametasona evita efetivamente NVPO e tem benefícios adicionais do alívio da dor e melhor qualidade de recuperação do paciente. Quando administrada por via oral, a dexametasona é completamente absorvida pelo TGI. Penetram facilmente nas células por difusão simples graças à característica lipofílica. Ela possui metabolismo hepático e é excretada pela urina. A dexametasona é considerada um corticoide de ação lenta, em comparação com os de ação rápida como cortisona (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, 2011).

Os glicocorticoides apresentam diferentes potências no efeito farmacológico gerado. Tradicionalmente, são divididos em mineralocorticoides e glicocorticoides (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, 2011). As estimativas das potências estão representadas no quadro 14.

Quadro 14: Estimativas das potências dos corticoides			
Substância	Potência anti-inflamatória	Potência de retenção Na⁺	Duração da ação
Cortisol	1	1	Curto
Cortisona	0,8	0,8	Curto
Prednisona	4	0,8	Intermediário
Prednisolona	4	0,8	Intermediário
Betametasona	25	0	Longo
Dexametasona	25	0	Longo

Na⁺ = sódio; Curto = 8-12 horas o tempo de meia-vida; Intermediário = 12-36 horas o tempo de meia-vida; Longo = 36-72 horas o tempo de meia-vida.

Fonte: adaptado de BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN (2011).

6.2.1 Doses recomendadas

A dosagem varia conforme indicação clínica e resposta do paciente. Para prevenção de NVPO, a dose profilática indicada é de 4 a 5 mg via IV para pacientes com alto risco de apresentar esses eventos e administrada após a indução anestésica (GAN *et al.*, 2014).

6.2.2 Cuidados especiais em preparo e administração da Dexametasona

Nome (Laboratório); Decadron ® (ACHÉ);

Apresentação: Ampola de 2 mg/mL – 1 mL e ampola de 4 mg/mL – 4 mL.

Orientações gerais: Devem ser armazenados em temperatura ambiente (15°C a 30°C) e protegidos da luz e umidade.

Características visuais: Apresenta-se na forma de solução límpida, incolor e inodoro; é uma solução isenta de partículas visíveis.

Via Infusão Direta: Tempo de infusão: 2 – 3 minutos.

Via Infusão Intravenosa: Compatibilidade para diluições: Cloreto de sódio 0,9% ou Glicose 5%. Volume: 50 mL – 100 mL. Tempo de infusão: 15 - 30 minutos.

Orientações específicas: Após o preparo do medicamento (diluição), o mesmo deve ser utilizado dentro de 24 horas; por ser uma formulação contendo esteroides, são sensíveis ao calor.

MEDICAMENTO CATEGORIA DE RISCO C NA GRAVIDEZ

6.2.3 Efeitos adversos

Os efeitos adversos dos glicocorticoides decorrem em função do uso prolongado ou dose elevada. Pode-se citar manifestações cardiovasculares, como arritmias e edemas; manifestações dermatológicas, como acne, cicatrização comprometida e após administração via IV *rash* cutâneo; aumento de enzimas hepáticas; manifestações endócrinas e metabólicas, como catabolismo proteico, hiperglicemia, retenção de sódio entre outras (KATZUNG, MASTERS, TREVOR, 2014; RANG, DALE, RITTER, 2012; MCEVOY, 2011).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão de literatura realizada mostrou que o período perioperatório é um momento importante para recuperação, pois há processos e procedimentos diferentes que influenciam diretamente na saúde do paciente cirúrgico. Em meio a essas etapas, há a utilização de medicamentos no período perioperatório. O uso de medicamentos em hospitais é um processo complexo, multiprofissional e interligado e está sujeito a erros. Sendo assim, os erros que ocorrem no uso dos medicamentos no ambiente hospitalar é responsabilidade de toda equipe.

O farmacêutico tem papel importante nesse processo, pois trabalha em conjunto com outros profissionais de saúde e deve gerenciar os medicamentos garantindo a segurança e eficácia dos mesmos. O conhecimento do farmacêutico sobre medicamentos aplicado dentro de um protocolo *ERAS*, ou não, pode contribuir para uma seleção das opções terapêuticas mais apropriados, que devem ser feitas através do embasamento científico, além de promover e participar de pesquisas comparativas das opções farmacoterapêuticas e redução de custos. Uma atuação profissional comprometida com estes preceitos tem como finalidade melhorar qualidade de vida do paciente cirúrgico.

Como potencial limitação deste trabalho pode ser citada a escassez de estudos específicos dos medicamentos dentro do protocolo *ERAS*, a maioria das informações foram baseadas em estudos realizados em cirurgias e não, necessariamente, em estudos sobre cirurgias conduzidas sob a abordagem multimodal do protocolo *ERAS*. Não foi abordado o manejo da dor no pós-operatório, assunto que se correlaciona com o manejo de náuseas e vômitos.

Por último, sugere-se a implementação dos protocolos do *ERAS* nos hospitais de alta complexidade através da equipe multiprofissional, com o intuito de aprimorar a recuperação e a segurança dos pacientes submetidos a cirurgias.

REFERÊNCIAS

- AHMED, N. O. *et al.* Impact of clinical pharmacist intervention in anticoagulation clinic in Sudan. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 39, n. 4, p. 769–773, ago. 2017.
- AMANTE, L. N. *et al.* (Org.). **Cuidados de enfermagem no período perioperatório: intervenções para a prática**. Curitiba: CRV, 2016. v. 1.
- ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Diretriz+Nacional+para+Elabora%C3%A7%C3%A3o+de+Programa+de+Gerenciamento+do+Uso+de+Antimicrobianos+em+Servi%C3%A7os+de+Sa%C3%BAde/667979c2-7edc-411b-a7e0-49a6448880d4>. Acesso em: 07 set. 2019.
- ASÍN-PRieto, E.; RODRÍGUEZ-GASCÓN, A.; ISLA, A. Applications of the Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. **Journal of Infection and Chemotherapy**. v. 21, n. 5, p.319-329, maio 2015.
- BATCHELOR, T. J. P. *et al.* Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: recommendations of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). **European Journal of Cardio-Thoracic Surgery**, v. 55, n. 1, p. 91–115, 1 jan. 2019.
- BASSETTI, M. *et al.* Antimicrobial prophylaxis in minor and major surgery. **Minerva anesthesiologica**, v. 81, n. 1, p. 16, 2015.
- BAUER, L.A. **Applied Clinical Pharmacokinetics**. 2nd. McGraw Hill Professional, 2008.
- BLAND, C. M.; PAI, M. P.; LODISE, T. P. Reappraisal of Contemporary Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles for Informing Aminoglycoside Dosing. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 38, n. 12, p. 1229–1238, dez. 2018.
- BOHL, D. D. *et al.* Multimodal Versus Patient-Controlled Analgesia After an Anterior Cervical Decompression and Fusion: **SPINE**, v. 41, n. 12, p. 994–998, jun. 2016.
- BOITANO, T. K. L. *et al.* Impact of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol on gastrointestinal function in gynecologic oncology patients undergoing laparotomy. **Gynecologic Oncology**, v. 151, n. 2, p. 282–286, nov. 2018.
- BLUMENTHAL, K. G. *et al.* The Impact of a Reported Penicillin Allergy on Surgical Site Infection Risk. **Clinical Infectious Diseases**, v. 66, n. 3, p. 329–336, 18 jan. 2018.
- BRANCH-ELLIMAN, W. *et al.* Association of Duration and Type of Surgical Prophylaxis With Antimicrobial-Associated Adverse Events. **JAMA Surgery**, v. 154, n. 7, p. 590, 1 jul. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 2616/98 de 12 de maio de 1998**. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt2616_12_05_1998.html. Acesso em 24 ago. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde**. Caderno 2. 2017. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/3507912/Caderno+2+-+Crit%C3%A9rios+Diagn%C3%B3sticos+de+Infec%C3%A7%C3%A3o+Relacionada+%C3%A0+Assist%C3%A2ncia+%C3%A0+Sa%C3%BAde/7485b45a-074f-4b34-8868-61f1e5724501>. Acesso em 17 ago. 2019.

BRATZLER, D. W. *et al.* Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 70, n. 3, p. 195–283, 1 fev. 2013.

BRILL, M. J. E. *et al.* Reduced subcutaneous tissue distribution of cefazolin in morbidly obese versus non-obese patients determined using clinical microdialysis. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 69, n. 3, p. 715–723, 1 mar. 2014.

BROOKES, C. D. *et al.* Multimodal Protocol Reduces Postoperative Nausea and Vomiting in Patients Undergoing Le Fort I Osteotomy. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 73, n. 2, p. 324–332, fev. 2015.

BROWN, D. L.; LALLA, C. D.; MASSELINK, A. J. AUC Versus Peak–Trough Dosing of Vancomycin: Applying New Pharmacokinetic Paradigms to an Old Drug. **Ther Drug Monit**, v. 35, n. 4, p. 7, 2013.

BROWN, J. K. *et al.* The Benefits of Enhanced Recovery After Surgery Programs and Their Application in Cardiothoracic Surgery CME. **Methodist Debaque Cardiovasc J**, v. 14, n. 2, p. 77–88, abr. 2018.

BRUNIERA, F. R. *et al.* The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 19, p. 694-700, 2015.

BRUNNER, L. S. *et al.* **Tratado de enfermagem médico-cirúrgica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. v. 1.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMAN, B. C. **Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 12th. McGraw Hill Professional, 2011.

CAPRINI, J. A. Mechanical Methods for Thrombosis Prophylaxis. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 16, n. 6, p. 668 – 673, dez. 2010.

CÉSAR, R. P. P. *et al.* Anaphylaxis and anesthesiology - Practical approach. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 27, 2017.

CERANTOLA, Y. *et al.* Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) society recommendations. **Clinical Nutrition**, v. 32, n. 6, p. 879–887, dez. 2013.

CHIU, C. *et al.* Improved analgesia and reduced post-operative nausea and vomiting after

implementation of an enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for total mastectomy. **BMC Anesthesiology**, v. 18, n. 1, p. 41, dez. 2018.

CHRISTOFAKI, M.; PAPAIOANNOU, A. Ondansetron: a review of pharmacokinetics and clinical experience in postoperative nausea and vomiting. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 10, n. 3, p. 437–444, mar. 2014.

CHU, Y. *et al.* Intermittent vs. continuous vancomycin infusion for gram-positive infections: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Infection and Public Health**, p. 1-7, set. 2019.

CLEXANE: enoxaparina sódica. Responsável técnico Mauricio R. Marante. Suzano: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda., 2019. Bula de remédio.

CLORIDRATO DE VANCOMICINA. Responsável técnico Eliza Yukie Saito. São Paulo: Blau Farmacêutica S.A., 2014. Bula de remédio.

CINOTTI, R. *et al.* Cefazolin tissue concentrations with a prophylactic dose administered before sleeve gastrectomy in obese patients: a single centre study in 116 patients. **British Journal of Anaesthesia**, v. 120, n. 6, p. 1202–1208, jun. 2018.

COLUZZI, F. *et al.* Non-Analgesic Effects of Opioids: Opioid-induced Nausea and Vomiting: Mechanisms and Strategies for their Limitation. **Current Pharmaceutical Design**, v. 18, n. 37, p. 6043–6052, 18 out. 2012.

DE BOER, H. D.; DETRICHE, O.; FORGET, P. Opioid-related side effects: Postoperative ileus, urinary retention, nausea and vomiting, and shivering. A review of the literature. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, v. 31, n. 4, p. 499–504, dez. 2017.

DECADRON: fosfato dissódico de dexametasona. Responsável técnico Gabriela Mallmann. São Paulo: Biosintética Farmacêutica Ltda., 2018. Bula de remédio.

DE VELDE, F. *et al.* Clinical applications of population pharmacokinetic models of antibiotics: Challenges and perspectives. **Pharmacological Research**, v. 134, p. 280-288, ago. 2018.

DEZIA, A. L. *et al.* Implementation of a Pharmacist-Led Patient-Controlled Analgesia Dosing Service. **Pain Practice**, v. 17, n. 8, p. 990–998, nov. 2017.

DIPIRO, J.T. *et al.* **Pharmacotherapy. A pathophysiologic approach**. 9th. New York: McGraw Hill, 2014.

DOBESH, P. P.; TRUJILLO, T. C.; FINKS, S. W. Role of the Pharmacist in Achieving Performance Measures to Improve the Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 33, n. 6, p. 650–664, jun. 2013.

DORT, J. C. *et al.* Optimal Perioperative Care in Major Head and Neck Cancer Surgery With Free Flap Reconstruction: A Consensus Review and Recommendations From the Enhanced Recovery After Surgery Society. **JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery**, v. 143, n. 3, p. 292, 1 mar. 2017.

DOUGLAS, A. *et al.* Plasma and Tissue Pharmacokinetics of Cefazolin in Patients

Undergoing Elective and Semielective Abdominal Aortic Aneurysm Open Repair Surgery. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 55, n. 11, p. 5238–5242, nov. 2011.

DIRENZO, B. M. *et al.* Implementation and Preliminary Clinical Outcomes of a Pharmacist- managed Venous Thromboembolism Clinic for Patients Treated With Rivaroxaban Post Emergency Department Discharge. **Academic Emergency Medicine**, v. 25, n. 6, p. 634–640, jun. 2018.

ENGELMAN, D. T. *et al.* Guidelines for Perioperative Care in Cardiac Surgery: Enhanced Recovery After Surgery Society Recommendations. **JAMA Surgery**, v. 154, n. 8, p. 755, 1 ago. 2019.

ERAS. **Home**. Disponível em: < <http://erassociety.org/>>. Acesso em: 10 ago. 2019.

FARHAT, F. C. L. G.; GREGÓRIO, H. C. T.; CARVALHO, R. D. P.; Avaliação da profilaxia da trombose venosa profunda em um hospital geral. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 17, n. 3, p. 184–192, 13 set. 2018.

FEDERICO, M. P. *et al.* Noções sobre parâmetros farmacocinéticos/farmacodinâmicos e sua utilização na prática médica. **Rev Soc Bras Clin Med**, n. 35, v. 3, p. 201-205, 2017.

FELDHEISER, A. *et al.* Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 2: consensus statement for anaesthesia practice. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 60, n. 3, p. 289–334, mar. 2016.

FLAGYL: metronidazol. Responsável técnico Silvia Regina Brollo. São Paulo: Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda., 2018. Bula de remédio.

FRAUENKNECHT, J. *et al.* Analgesic impact of intra- operative opioids vs. opioid- free anaesthesia: a systematic review and meta- analysis. **Anaesthesia**, v. 74, n. 5, p. 651–662, maio 2019.

FOSFATO DE CLINDAMICINA. Responsável técnico Daniel de Castro. Anápolis: Novafarma Indústria Farmacêutica Ltda., 2017. Bula de remédio.

GARCIA, D. A. *et al.* Parenteral Anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physician Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. **Chest Journal**, v. 141, n. 2, p. e24S-e43S, fev. 2012.

GAN, T. J. *et al.* Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. **Anesthesia & Analgesia**, v. 118, n. 1, p. 85–113, jan. 2014.

GEROULANOS, S. *et al.* Cephalosporins in Surgical Prophylaxis. **Journal of Chemotherapy**, v. 13, n. sup4, p. 23–26, jan. 2001.

GOODMAN, T.; SPRY, C. **Essentials of Perioperative Nursing**. 6th. Sudbury: Jones & Bartlett Learning, 2017.

GOULD, M. K. *et al.* Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physician Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. **Chest Journal**, v. 141, n. 2, p. e227S-e277S, fev. 2012.

GRAHAM, H.; VASIREDDY, A.; NEHRA, D. A national audit of antibiotic prophylaxis in elective laparoscopic cholecystectomy. **The Annals of The Royal College of Surgeons of England**, v. 96, n. 5, p. 377-380, jul. 2014.

GREER, N. *et al.* Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Programs for Patients Undergoing Colorectal Surgery. **VA ESP Project**, p. 143, ago. 2017.

GUSTAFSSON, U. O. *et al.* Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. **World Journal of Surgery**, v. 43, n. 3, p. 659-695, mar. 2019.

HALL, J. E.; GUYTON, A. C. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

HALE, A. *et al.* Cost-effectiveness analysis of doctor-pharmacist collaborative prescribing for venous thromboembolism in high risk surgical patients. **BMC Health Services Research**, v. 18, n. 1, p. 749, dez. 2018.

HAR, D.; SOLENSKY, R. Penicillin and Beta-Lactam Hypersensitivity. **Immunology and Allergy Clinics of North America**, v. 37, n. 4, p. 643–662, nov. 2017.

HARVEY, S.; BRAD, H. A.; WILSON, K. Impact of an emergency medicine pharmacist on initial antibiotic prophylaxis for open fractures in trauma patients. **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 36, n. 2, p. 290–293, fev. 2018.

HASSAN, M. *et al.* Clinical pharmacists' review of surgical antimicrobial prophylaxis in a tertiary hospital in Abu Dhabi. **International Journal Of Clinical Pharmacy**, v. 37, n. 1, p.18-22, 9 dez. 2014.

HEMOFOL: heparina sódica. Responsável técnico José Carlos Módolo. Itapira: Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., 2017. Bula de remédio.

HOLDER-MURRAY, J. *et al.* Postoperative nausea and vomiting in patients undergoing colorectal surgery within an institutional enhanced recovery after surgery protocol: comparison of two prophylactic antiemetic regimens. **Korean Journal of Anesthesiology**, v. 72, n. 4, p. 344–350, 1 ago. 2019.

HOO, G. S. R.; LIEM, Y. X.; KWA, A. L. Optimisation of antimicrobial dosing based on pharmacokinetic and pharmacodynamic principles. **Indian J Med Microbiol**, v. 35, n. 3, p. 340-346, 17 out. 2017. Disponível em: <http://www.ijmm.org/article.asp?issn=0255-0857;year=2017;volume=35;issue=3;spage=340;epage=346;aualast=Hoo> Acesso em: 19 out. 2019.

HYTAMICINA. Fosfato de gentamicina. Responsável técnico Augusto César Garoufo de Andrade. Ribeirão das Neves: Hypofarma-Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda., 2015. Bula de remédio.

ISMP. Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. Medicamentos potencialmente perigosos de uso hospitalar - lista atualizada 2019. **Boletim ISMP Brasil**, v. 8, n. 1, p. 1-10, fev. 2019.

JOCUM, J. Surgical antibiotic prophylaxis: Are you doing it right? **Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia**, p. 5, 2018.

- KALMAN, D.; BARRIERE, S. L. Review of the Pharmacology, Pharmacokinetics, and Clinical Use of Cephalosporins. **Tex Heart Inst J**, v. 17, n. 3, p. 203–215, 1990.
- KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia Básica e Clínica**. 12ed. Porto Alegre, AMGH, 2014.
- KEFAZOL: cefazolina sódica. Responsável técnico Sidnei Bianchini Junior. Cosmópolis: Antibióticos do Brasil Ltda, 2010. Bula de remédio.
- KEHLET, H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. **British Journal of Anaesthesia**, [s.l.], v. 78, n. 1, p. 606-617, 1997.
- KEHLET, H.; MOGENSEN, T. Hospital stay of 2 days after open sigmoidectomy with a multimodal rehabilitation programme: Rehabilitation after sigmoidectomy. **British Journal of Surgery**, v. 86, n. 2, p. 227–230, fev. 1999.
- KEHLET, H.; WILMORE, D. W. Fast-track surgery. **British Journal of Surgery**, v. 92, n. 1, p. 3–4, jan. 2005.
- KOVAC, A. L. Updates in the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. **Advances in Anesthesia**, v. 36, n. 1, p. 81–97, dez. 2018.
- KUSHNER, A.; WEST, W. P.; PILLARISSETTY, L. S. **Virchow Triad**. StatPearls [Internet], 17 mar. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539697/>. Acesso em 01 nov. 2019.
- LACY, C. F. *et al.* **Medicamentos Lexi-Comp Manole: uma fonte abrangente para médicos e profissionais da saúde**, 1ed. Manole, 2009.
- LALLA, D. F. D. Perioperative Antibiotic Prophylaxis: A Critical Review. **Surgical infections**, v. 2, supplement 2, p. 4, 2006.
- LAMP, K. C. *et al.* Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Nitroimidazole Antimicrobials: **Clinical Pharmacokinetics**, v. 36, n. 5, p. 353–373, 1999.
- LANCKOHR, C. *et al.* Pharmacokinetic characteristics and microbiologic appropriateness of cefazolin for perioperative antibiotic prophylaxis in elective cardiac surgery. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 152, n. 2, p. 603–610, ago. 2016.
- LASSEN, K. *et al.* Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. **Clinical Nutrition**, v. 31, n. 6, p. 817–830, dez. 2012.
- LAU, A. H. *et al.* Clinical Pharmacokinetics of Metronidazole and Other Nitroimidazole Anti-Infectives: **Clinical Pharmacokinetics**, v. 23, n. 5, p. 328–364, nov. 1992.
- LAU, B. D. *et al.* Missed Doses of Venous Thromboembolism (VTE) Prophylaxis at Community Hospitals: Cause for Alarm. **Journal of General Internal Medicine**, v. 33, n. 1, p. 19–20, jan. 2018.
- LEE, T.; DAVIS, E.; KIELLY, J. Clinical impact of a pharmacist-led inpatient anticoagulation service: a review of the literature. **Integrated Pharmacy Research and Practice**, p. 53, maio 2016.

- LEMMENS, H. J. M.; INGRANDE, J. Pharmacology and Obesity: **International Anesthesiology Clinics**, v. 51, n. 3, p. 52–66, 2013.
- LIÑANA GRANELL, C. *et al.* Vancomycin dose optimisation comparing a pharmacokinetic/pharmacodynamic model versus the pharmacokinetic model. **European Journal of Hospital Pharmacy**, v. 26, n. 1, p. 16–22, jan. 2019.
- LINKINS, L. A. *et al.* Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. **Chest Journal**, v. 141, n. 2, p. 495S-530S, fev. 2012.
- LJUNGQVIST, O.; SCOTT, M.; FEARON, K. C. Enhanced Recovery After Surgery: A Review. **JAMA surgery**, v. 152, n. 3, p. 292–298, jan. 2017.
- LJUNGQVIST, O.; YOUNG-FADOK, T.; DEMARTINES, N. The History of Enhanced Recovery After Surgery and the ERAS Society. **Journal Of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques**, [s.l.], v. 27, n. 9, p.860-862, set. 2017.
- LOPES, B. A. C. *et al.* Sabemos prescrever profilaxia de tromboembolismo venoso nos pacientes internados? **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 16, n. 3, p. 199–204, 21 ago. 2017.
- LOW, D. E. *et al.* Guidelines for Perioperative Care in Esophagectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations. **World Journal of Surgery**, v. 43, n. 2, p. 299–330, fev. 2019.
- LOVELY, J. K. *et al.* Clinical pharmacist perspectives for optimizing pharmacotherapy within Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) programs. **International Journal of Surgery**, v. 63, p. 58–62, mar. 2019.
- MALLICK- SEARLE, T.; FILLMAN, M. The pathophysiology, incidence, impact, and treatment of opioid- induced nausea and vomiting: **Journal of the American Association of Nurse Practitioners**, v. 29, n. 11, p. 704–710, nov. 2017.
- MAROTTI, S. B.; KERRIDGE, R. K.; GRIMER, M. D. A Randomised Controlled Trial of Pharmacist Medication Histories and Supplementary Prescribing on Medication Errors in Postoperative Medications. **Anaesthesia and Intensive Care**, v. 39, n. 6, p. 1064–1070, nov. 2011.
- MARSHALL, W. F.; BLAIR, J. E. The Cephalosporins. Mayo Clinic Proceedings. **Mayo Clin Proc**, v.74, n. 2, p. 187–195, 1999.
- MCGINIGLE, K. L. *et al.* A systematic review of enhanced recovery after surgery for vascular operations. **Journal of Vascular Surgery**, p.1-12, mar. 2019.
- MCCULLAGH, D. J.; CHU, D. K. Penicillin allergy. **Canadian Medical Association Journal**, [s.l.], v. 191, n. 8, p.231-231, 25 fev. 2019.
- MCEVOY, G. K. (Ed.). **AHFS: Drug Information, 2011**. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, 2011.
- MELLOUL, E. *et al.* Guidelines for Perioperative Care for Liver Surgery: Enhanced

Recovery After Surgery (ERAS® Society Recommendations. **World Journal of Surgery**, v. 40, n. 10, p. 2425–2440, out. 2016.

MORTENSEN, K. *et al.* Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. **British Journal of Surgery**, v. 101, n. 10, p. 1209–1229, set. 2014.

MURPHY, P. B.; LE, J. K. Clindamycin. In: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519574/>. Acesso em: 30 out. 2019.

NACIF, S.A.P.; GAZONI, F.M.; LOPES, R.D. Profilaxia de tromboembolismo venoso em pacientes clínicos: como e quando? **Rev Bras Clin Med**, n. 7, p 331- 338, out. 2009.

NAUSEDRON: cloridrato de ondansetrona. Responsável técnico José Carlos Módolo. São Paulo: Cristália - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., 2019. Bula de remédio.

NELSON, G. *et al.* Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations—2019 update. **International Journal of Gynecologic Cancer**, v. 29, n. 4, p. 651–668, maio 2019.

NICE. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (2019). **Surgical site infections: prevention and treatment** (NICE Guideline 125). Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng125>. Acesso em 25 ago. 2019.

NYGREN, J. *et al.* Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. **Clinical Nutrition**, v. 31, n. 6, p. 801–816, dez. 2012.

ONUFRANK, N. J.; FORREST, A.; GONZALEZ, D. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles of Anti-infective Dosing. **Clinical Therapeutics**, v. 38, n. 9, p. 1930–1947, set. 2016.

OZGUN, H. *et al.* Peri-operative antibiotic prophylaxis: Adherence to guidelines and effects of educational intervention. **International Journal of Surgery**, v. 8, n. 2, p. 159–163, 2010.

PADURARU, M. *et al.* Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) - The Evidence in Geriatric Emergency Surgery: A Systematic Review. **Chirurgia**, v. 112, n. 5, p. 546, 2017.

PAGKALIS, S. *et al.* Pharmacological Considerations for the Proper Clinical Use of Aminoglycosides. **Drugs**, v. 71, n. 17, p. 2277–2294, 1 dez. 2011.

PALMA, E. C. *et al.* Efficacious Cefazolin Prophylactic Dose for Morbidly Obese Women Undergoing Bariatric Surgery Based on Evidence from Subcutaneous Microdialysis and Populational Pharmacokinetic Modeling. **Pharmaceutical Research**, v. 35, n. 6, p. 116, jun. 2018.

PARUK, F. *et al.* Dosing antibiotic prophylaxis during cardiopulmonary bypass — a higher level of complexity? A structured review. **International Journal Of Antimicrobial Agents**, [s.l.], v. 49, n. 4, p.395-402, abr. 2017.

RANG, H. P; DALE, M. M; RITTER, J. M. **Rang&Dale Farmacologia**. 7ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier, 2012.

RICHTER, C. Implementation of a Clinical Pharmacist Service in the Hospice Setting: Financial and Clinical Impacts. **J Pain Palliat Care Pharmacother**, v. 32, n. 4, p. 256 – 259, dez. 2018.

RYBAK, M. *et al.* Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 66, n. 1, p. 82–98, 1 jan. 2009.

RYBAK, M. J. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. **Clinical Infectious Diseases**, Detroit, v. 1, n. 42, p.35-39, 2006.

RÜSCH, D. *et al.* Nausea and Vomiting After Surgery Under General Anesthesia. **Deutsches Arzteblatt Online**, 22 out. 2010.

SAAGAR. SOUTH AUSTRALIAN EXPERT ADVISORY GROUP ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE (2017) **Surgical Antimicrobial Prophylaxis Clinical Guideline** (SAAGAR Guideline). Disponível em: https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/6bb523804358edbd883b9ef2cad00ab/Surgical+Antimicrobial+Prophylaxis_v2.0_23112017.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-6bb523804358edbd883b9ef2cad00ab-mMHP6uy. Acesso em 25 ago. 2019.

SÁNCHEZ-JIMÉNEZ, R. *et al.* ERAS (Enhanced Recovery after Surgery) in Colorectal Surgery. **Colorectal Cancer - Surgery, Diagnostics and Treatment**. InTech, 2014. Disponível em: <https://www.intechopen.com/books/colorectal-cancer-surgery-diagnostics-and-treatment/eras-enhanced-recovery-after-surgery-in-colorectal-surgery>, Acesso em: 17 ago. 2019.

SATTI, M. Z. *et al.* Compliance Rate of Surgical Antimicrobial Prophylaxis and its Association with Knowledge of Guidelines Among Surgical Residents in a Tertiary Care Public Hospital of a Developing Country. **Cureus**, mai. 2019.

SIGN. SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN). **Antibiotic prophylaxis in surgery: a national clinical guideline**. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2014.

SMITH, H. S.; LAUFER, A. Opioid induced nausea and vomiting. **European Journal of Pharmacology**, v. 722, p. 67–78, jan. 2014.

SHC. STANFORD HEALTH CARE (SHC). **SHC Surgical Antimicrobial Prophylaxis Guidelines**. Califónia: Stanford Antimicrobial Safety and Sustainability Program, 2017a.

SHC. STANFORD HEALTH CARE (SHC). **SHC Aminoglycoside Dosing Guideline**. Califónia: Stanford Antimicrobial Safety and Sustainability Program, 2017b.

SHENOY, E. S. *et al.* Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. **JAMA**, v. 321, n. 2, p. 188, 15 jan. 2019.

SOFFIN, E. M.; YADEAU, J. T. Enhanced recovery after surgery for primary hip and knee arthroplasty: a review of the evidence. **British Journal of Anaesthesia**, v. 117, p. 62–72, dez. 2016.

SUGGETT, E.; MARRIOTT, J. Risk Factors Associated with the Requirement for Pharmaceutical Intervention in the Hospital Setting: A Systematic Review of the Literature. **Drugs - Real World Outcomes**, v. 3, n. 3, p. 241–263, set. 2016.

SWANK, M. L. *et al.* Increased 3-gram cefazolin dosing for cesarean delivery prophylaxis in obese women. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 213, n. 3, p. 415.e1-415.e8, set. 2015.

TATEOSIAN, V. S.; CHAMPAGNE, K.; GAN, T. J. What is new in the battle against postoperative nausea and vomiting? **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, v. 32, n. 2, p. 137–148, jun. 2018.

TEIXEIRA, U. F. *et al.* Implementation of enhanced recovery after colorectal surgery (ERAS) protocol: initial results of the first brazilian experience. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 32, n. 1, 7 fev. 2019.

TEMPLE-OBERLE, C. *et al.* Consensus Review of Optimal Perioperative Care in Breast Reconstruction: Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Society Recommendations. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 139, n. 5, p. 1056e–1071e, maio 2017.

THORELL, A. *et al.* Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. **World Journal of Surgery**, v. 40, n. 9, p. 2065–2083, set. 2016.

TRAN, T. *et al.* Pharmacist-assisted electronic prescribing at the time of admission to an inpatient orthopaedic unit and its impact on medication errors: a pre- and postintervention study. **Therapeutic Advances in Drug Safety**, v. 10, p. 204209861986398, jan. 2019.

UNGER, N. R.; STEIN, B. J. Effectiveness of Pre-Operative Cefazolin in Obese Patients. **Surgical Infections**, v. 15, n. 4, p. 412–416, ago. 2014.

VEIGA-GIL, L.; PUEYO, J.; LÓPEZ-OLAONDO, L. Postoperative nausea and vomiting: Physiopathology, risk factors, prophylaxis and treatment. **Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition)**, v. 64, n. 4, p. 223–232, abr. 2017.

VERVACKE, A.; LORENT, S.; MOTTE, S. Improved venous thromboembolism prophylaxis by pharmacist-driven interventions in acutely ill medical patients in Belgium. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 36, n. 5, p. 1007–1013, out. 2014.

VOROBICHNIK, L.; WEBER, E. A.; TARSHIS, J. Misconceptions Surrounding Penicillin Allergy: Implications for Anesthesiologists. **Anesthesia & Analgesia**, v. 127, n. 3, p. 642–649, set. 2018.

WHEELER, H. B.; ANDERSON, F. A. Prophylaxis against venous thromboembolism in surgical patients. **The American Journal of Surgery**, v. 161, n. 4, p. 507–511, abr. 1991.

WHO - Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection. Web Appendix 5. **Summary of a systematic review on optimal timing for preoperative surgical antibiotic prophylaxis**, 2016. Disponível em: <https://www.who.int/gpsc/Appendix5.pdf?ua=1>. Acesso em: 20 ago. 2019.

ZIEMANN-GIMMEL, P. *et al.* Opioid-free total intravenous anaesthesia reduces

postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis. **British Journal of Anaesthesia**, v. 112, n. 5, p. 906–911, maio 2014.

ZHOU, L. *et al.* Optimizing Prophylactic Antibiotic Practice for Cardiothoracic Surgery by Pharmacists' Effects: **Medicine**, v. 95, n. 9, p. e2753, mar. 2016.

ANEXO A – Farmacoterapia nos elementos do protocolo *ERAS* para cirurgia colorretal

Farmacoterapia nos elementos do protocolo <i>ERAS</i> para cirurgia colorretal	
Medicamentos pré-anestésicos	Sem ansiolíticos ou Fentanil com Midazolam
	Fentanil com Propofol
	Remifentanil com Midazolam ou Remifentanil com Propofol
	Nenhum uso de opiáceos
	Com/sem APAP, gabapentinoides, anti-inflamatórios com critérios proativos para modificar as comorbidades do paciente
Profilaxia TEV	Peso ajustado ou não e Enoxaparina
	Tinzaparina
	Dalteparin ou Heparina não fracionada
	Anticoagulantes orais diretos
	Duração da terapia, apenas profilaxia hospitalar ou prolongada em casa, estratificação do paciente
Profilaxia antimicrobiana e preparação da pele	Cefazolina / Metronidazol. Com ajuste de peso ou não
	Ceftriaxona / metronidazol
	Outros agentes antibióticos ou combinações (cefalosporinas de 2ª geração, quinolonas, carbapenems)
	Duração - somente pré-operatório vs. 24 horas pós-operatório, estratégia de re-dosagem intraoperatória
	Antissepsia tópica com iodopovidona ou clorexidina Papel das triagens pré-operatórias e estratégias de descolonização
Protocolo anestésico padrão	Fentanil, sufentanil ou remifentanil
	Sevoflurano ou desflurano ou isoflurano
	Papéis / indicações para TIVA, MAC
	Profundidade da sedação; uso de paralisantes e sua reversão, estratificação do paciente
Profilaxia de NVPO	Ondansetrona ou Granisetron
	Com ou sem dexametasona;
	Com ou sem droperidol ou apreptant ou agentes adicionais Grau de estratificação de pacientes com terapia combinada (alto risco vs. baixo risco de NVPO)
Gestão perioperatória de fluidos	Solução de Ringer com lactato ou solução de cloreto de sódio a 0,9%; com / sem bolus de fluido
	Meta diária total de fluidos IV (menos de 2,5 L)
	Estratégias ótimas de monitoramento, estratificação do paciente
	Euvolemia = meta
Prevenção do íleo paralítico pós-operatório	Estratégias anestésicas neuroaxiais e regionais - injeções intratecais peridurais, bloqueios periféricos
	Papel e estratégia de dosagem associada da analgesia controlada por opioide-paciente intravenosa (PCA) vs. intermitente conforme a necessidade de IVP
	Maneiras ótimas de maximizar a analgesia multimodal com critérios proativos para modificar as comorbidades do paciente e reduzir o consumo de opioides em todas as fases do

	tratamento
	Regime laxante programado ou conforme necessário / desencadeado
	Escolha do mecanismo de ação do regime intestinal, agentes individuais de medicação e grau de combinação
	Alvimopan ou nenhum
	Papel das terapias não farmacológicas (ou seja, nutrição pré-operatória e ingestão de fibras, goma de mascar, etc.)
	Gestão de fluidos com o objetivo de equilibrar fluidos
Analgesia pós-operatória	Paracetamol; via de administração
	Anti-inflamatório ativo COX1 / 2 ou COX2 misto; via de administração (oral preferida) e estratégia de dosagem com critérios proativos para modificar comorbidades do paciente
	Gabapentinoid ou nenhum com critérios proativos para modificar as comorbidades do paciente
	Morfina ou hidromorfona; parenteral ou oral (oral preferido)
	Influência de comorbidades do paciente e técnicas ótimas de estratificação de risco para minimizar eventos adversos
Controle pós-operatório de glicose	Basal / bolus / correção ou escala móvel
	Insulina lispro / aspart ou regular para bolus
	Insulina glargina, insulina detemir ou outras substâncias
	Início da infusão de insulina
	Conjunto de cuidados/Caminho no local para gerenciamento
	Objetivos de glicose perioperatórios ideais e monitoramento adequado com base no grau de resistência à insulina do paciente
TEV = Tromboembolismo Venoso; APAP = Paracetamol; COX = Cicloxigenase; NVPO = Náusea e Vômito Pós-Operatório; TIVA = anestesia intravenosa total; MAC = Monitorização Anestésica;	

Fonte: LOVELY *et al.* (2019).

ANEXO B – Avaliação do risco de TEV através do Escore de Caprini

Avaliação do risco de TEV através do <i>Score Caprini</i>	
1 PONTO	() 41-60 anos () Pequena Cirurgia () IMC > 25kg/m ² () Varizes () Pernas Inchadas () Gravidez ou Pós-parto () Função pulmonar anormal () Sepsis (<1 mês) () História aborto espontâneo () IAM () Doença pulmonar grave, incluindo pneumonia (< 1 mês) () Contraceptivos orais ou reposição hormonal () ICC (< 1 mês) () Histórico de DII () Repouso em leito
2 PONTOS	() 61-74 anos () Cirurgia artroscópica () Grande cirurgia aberta (> 45 min) () Cirurgia laparoscópica (> 45 min) () Imobilidade leito (> 72 h) () Gesso imobilizador () Acesso venoso central
3 PONTOS	() > 75 anos () História de TEV () História de TEV na família () Fator V Leiden () Protrombina () Anticorpos anticardiolipina () Homocisteína sérica elevada () Trombocitopenia induzida por heparina () Outra trombofilia congênita ou adquirida.
4 PONTOS	() AVC (< 1 mês) () Artroplastia eletiva () Fratura de quadril, pelve ou perna () Lesão aguda da medula espinhal (<1 mês)
IAM: Infarto agudo do miocárdio; ICC: Insuficiência cardíaca congestiva; DII: Doença inflamatória intestinal; AVC: Acidente vascular cerebral;	
Fonte: adaptado de GOULD <i>et al.</i> (2012).	

ANEXO C – Fatores de risco para graves complicações de sangramento

Fatores de risco para graves complicações de sangramento
Fatores de risco gerais
Sangramento ativo
Sangramento maior anterior
Distúrbio hemorrágico não tratado e conhecido
Insuficiência renal ou hepática grave
Trombocitopenia
AVC agudo
Hipertensão arterial sistêmica não controlada
Punção lombar, peridural ou raquianestesia em 4 h anteriores ou próximas 12 h
O uso concomitante de anticoagulantes, terapia antiplaquetária ou drogas trombolíticas
Fatores de risco específicos do procedimento
Cirurgia abdominal: Sexo masculino, nível de hemoglobina pré-operatório, 13 g /dL, malignidade, e cirurgia complexa definida como dois ou mais procedimentos, dissecação difícil, ou mais de uma anastomose.
Pancreaticoduodenectomia: Sepsis, vazamento pancreático, sangramento sentinela.
Ressecção hepática: Número de segmentos, ressecção extra-hepática concomitante de órgãos, malignidade hepática primária, menor nível de hemoglobina no pré-operatório, e contagem de plaquetas.
Cirurgia cardíaca: Uso de aspirina, uso de clopidogrel dentro de 3 dias antes da cirurgia, IMC > 25 kg/m ² , cirurgia não seletiva, colocação de cinco ou mais enxertos, idade avançada e insuficiência renal.
Cirurgia torácica: Pneumonectomia ou ressecção prolongada.
Procedimentos em que as complicações hemorrágicas podem ter consequências graves

Craniotomia; Cirurgia da coluna vertebral; Trauma espinal; Procedimentos reconstrutivos envolvendo retalho livre e Revascularização miocárdica.

Fonte: adaptado de GOULD *et al.* (2012).