

ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS EM VENTILAÇÃO MECÂNICA

Rafaela Grobe
Karin Juliana Bitencourt Zaros

A estabilidade é o período de tempo no qual um medicamento pode ser utilizado, por manter as características originais descritas no quadro 1.

Quadro 1. Características da estabilidade de medicamentos.⁽¹⁾

Química	Cada ingrediente ativo continua com sua integridade química e potência declarada, dentro de limites especificados.
Física	As propriedades físicas originais, incluindo aparência, uniformidade, dissolução e suspensibilidade, são mantidas.
Microbiológica	A esterilidade ou a resistência ao crescimento microbiano, de acordo com as especificações estabelecidas, são mantidas.
Terapêutica	Os efeitos terapêuticos permanecem inalterados.
Toxicológica	Não há aumento significativo na toxicidade.

Especialmente para medicamentos injetáveis, após a diluição, as condições de armazenamento e o pe-

ríodo de utilização podem variar de acordo com a concentração, diluente utilizado e as condições de preparo. De forma geral, quando as soluções não contêm conservantes, é recomendada a administração imediata para manter a estabilidade microbiológica, com exceção de quando o preparo se dá em condições de assepsia validadas.

Com a pandemia de COVID-19, o uso de medicamentos para ventilação mecânica cresceu muito. Como esses medicamentos estão escassos no mercado, há a necessidade de utilizá-los ao máximo possível. Com esse pensamento, pesquisamos a forma de armazenamento, a diluição recomendada, a estabilidade após a diluição e principais incompatibilidades desses medicamentos. Também foram mencionadas as principais interações entre os medicamentos utilizados. Foi realizada uma busca na literatura e nas informações dos fabricantes dos medicamentos disponíveis no Brasil. Quando havia divergência, optou-se por disponibilizar as informações dos fabricantes.

LISTA DE SIGLAS:

BNM - bloqueadores neuromusculares
EV - administração via endovenosa
IM - administração via intramuscular
PVC - cloreto de polivinila
SF - soro fisiológico = solução de cloreto de sódio 0,9% em água para injetáveis⁽²⁾
SGF - soro glicofisiológico = solução de glicose 5% em soro fisiológico⁽²⁾
SG5% - solução de glicose 5% = solução de glicose 5% em água para injetáveis⁽²⁾
SNC - sistema nervoso central
SR - solução de Ringer = solução de cloreto de sódio 8,6 mg/mL, cloreto de potássio 0,3 mg/mL, cloreto de cálcio 0,33 mg/mL em água para injetáveis⁽²⁾
SRL - solução de Ringer com lactato = solução de cloreto de sódio 6 mg/mL, cloreto de potássio 0,27-0,4 mg/mL, cloreto de cálcio 0,18-0,29 mg/mL e lactato de sódio 2,3-3,3 mg/mL em água para injetáveis (As concentrações podem variar de acordo com o fabricante)⁽²⁾

PARTE I: BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

ATRACÚRIO:

Frasco intacto (solução não diluída): Conservar sob refrigeração (entre 2°C e 8°C), protegido da luz, evitando o congelamento. Após a abertura da ampola, o conteúdo não utilizado deve ser descartado.⁽³⁾

Diluição: Administrar via injeção EV rápida em bolus (sem diluição) para dose inicial. Para infusão EV contínua, diluir com SG5% ou SF para concentração de 0,2 ou 0,5 mg/mL.⁽³⁾

Após a diluição: *Tracur® (Cristália):* As soluções de 0,2 ou 0,5 mg/mL em SG5% ou SF podem ser mantidas sob refrigeração ou em temperatura ambiente e protegidas da luz, sem perda significativa da potência, devendo ser usadas dentro de 24 horas após o preparo. As soluções não utilizadas nesse tempo devem ser desprezadas. *Tracrium® (Aspen Pharma):* Quando a solução tiver concentração igual ou superior a 0,5 mg/mL, pode ser armazenada em temperatura de até 30°C e sob luz ambiente pelo período de tempo dependente do diluente utilizado: SF - 24 horas; SG5%, SR ou solução de cloreto de sódio 0,18% com glicose 4% - oito horas.⁽³⁾

Incompatibilidades: O atracúrio tem pH ácido; não deve ser misturado com soluções alcalinas (como barbitúricos). É incompatível com aminofilina, cefazolina, heparina, ranitidina e nitroprusseto de sódio. Em conexão em Y, é incompatível com diazepam, com formação imediata de solução turva. A compatibilidade em seringa com propofol é variável, portanto, não se recomenda a mistura.⁽⁴⁾ Não deve ser

utilizada SRL para diluição, pois a estabilidade fica limitada a quatro horas.^(3,7)

CISATRACÚRIO:

Frasco intacto (solução não diluída): Conservar sob refrigeração (entre 2°C e 8°C), sem congelar, protegido da luz. Após a abertura do frasco, qualquer solução (diluída ou não) remanescente deve ser descartada, pois não contém conservantes.⁽³⁾

Diluição: Diluir para concentração entre 0,1 e 2,0 mg/mL com SF; SG5%; solução de cloreto de sódio 0,18% + glicose 4% ou solução de cloreto de sódio 0,45% + glicose 2,5%.⁽³⁾

Após a diluição: A solução permanece estável por até 24 horas entre 5°C e 25°C, em recipientes de PVC ou de polipropileno. Entretanto, como não contém conservantes, recomenda-se a administração imediata após o preparo. Qualquer solução remanescente deve ser descartada.⁽³⁾

Incompatibilidades: Não é quimicamente estável quando diluído com SRL. É estável somente em soluções ácidas, então não deve ser misturado ou administrado simultaneamente através da mesma agulha de soluções alcalinas (como barbitúricos). Não é compatível com trometamol cetorolaco ou emulsão injetável de propofol. Os fabricantes recomendam lavar adequadamente (com SF) a linha de infusão entre a administração de cisatracúrio e outros fármacos.^(3,4)

PANCURÔNIO:

Frasco intacto (solução): Conservar sob refrigeração (2 °C a 8 °C), evitando o congelamento. Após a abertura da ampola, deve ser utilizada imediatamente, uma vez que não há conservantes.⁽³⁾

Diluição: A administração é preferencialmente como injeção em bolus no equipo de infusão, mas pode ser misturado com SG5%, SF ou SRL. Não há recomendação de administração por infusão contínua.^(3,7)

Após a diluição: A administração deve ser iniciada imediatamente após a mistura, devendo terminar dentro de 24 horas. A solução não utilizada deve ser descartada.⁽³⁾

Incompatibilidades: O fabricante recomenda não misturar pancurônio a quaisquer outros fármacos na mesma seringa ou frasco. É importante lavar adequadamente (com SF) a linha de infusão entre a administração de pancurônio e de outros fármacos incompatíveis ou que ainda não tiveram sua compatibilidade comprovada.⁽³⁾ Na mistura com diazepam, imediatamente forma-se uma solução turva. Na mistura na mesma seringa com pantoprazol, forma-se um precipitado alaranjado.⁽⁴⁾

ROCURÔNIO:

Frasco intacto (solução não diluída): Conservar sob refrigeração (2 °C a 8 °C). *Esmeron® (Schering-Plough)*: pode ser conservado em temperatura de até 30 °C por um período máximo de 12 semanas. *Rocuron® (Cristália)*: pode ser conservado em temperatura de até 30 °C por até quatro semanas. Caso não sejam utilizados nesse período, os frascos devem ser descartados.^(4,5)

Diluição: Diluir para uma concentração de 0,5 mg/mL, 1 mg/mL ou 5 mg/mL com SF; SG5%; SGF; SRL ou água estéril para injeção.^(3,5,6)

Após a diluição: Os fabricantes recomendam a administração imediata das soluções, pois não há conservantes, devendo ser completada dentro de 24 horas. As soluções não utilizadas devem ser descartadas. Somente se preparadas em assepsia controlada e validada, as soluções permanecem estáveis física e quimicamente por até 72 horas em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C) ou até 24 horas sob refrigeração (2 °C a 8 °C).⁽³⁾

Incompatibilidades: Rocurônio não deve ser misturado na mesma seringa nem administrado simultaneamente através da mesma agulha com soluções alcalinas.⁽⁵⁾

SUXAMETÔNIO:

Frasco intacto (pó para solução injetável): Conservar em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C).⁽³⁾

Diluição: Reconstituir com 2 mL a 10 mL do diluente. Diluir para uma concentração final de 1 ou 2 mg/mL (0,1-0,2%) com 250 a 1.000 mL de SG5% ou SF.^(3,4,5)

Após a diluição: Manter sob refrigeração (entre 2 °C e 8 °C) por 24 horas. A solução para infusão deve ser usada dentro de 24 horas do preparo. Recomenda-se o descarte de qualquer solução diluída não utilizada.^(3,4,5)

Incompatibilidades: O suxametônio é ácido (pH 3,5), então não deve ser administrado através da mesma agulha ou misturado com soluções alcalinas com pH > 8,5 (por exemplo, barbitúricos).^(3,4,5)

VECURÔNIO:

Frasco intacto (pó líofilo): Conservar em temperatura ambiente controlada (entre 15 °C e 25 °C), protegido da luz.⁽³⁾

Diluição: Reconstituir com água para injetáveis. Essa solução inicial pode ser administrada por injeção EV direta, como dose inicial. Para doses de manutenção, após a reconstituição, diluir para até 40 mg/litro (0,04 mg/mL) com SF ou SR. Essas soluções podem ser injetadas em equipo de infusão com SRL ou SGF.⁽³⁾

Após a diluição: Após a reconstituição ou diluição sob condições assépticas, pode ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C) por 24 horas, à luz do dia. Qualquer conteúdo não utilizado deve ser descartado, para evitar contaminação microbiológica.⁽³⁾

Incompatibilidades: Vecurônio é instável na presença de bases; portanto, não deve ser misturado na mesma seringa nem administrado através da mesma agulha que soluções alcalinas (como barbitúricos).⁽⁴⁾ O fabricante não recomenda misturar vecurônio no mesmo equipo de infusão com outros fármacos, exceto fentânila, droperidol, cloridrato de nicomorfin e brometo de pancurônio.⁽³⁾

Principais interações com o grupo de BNM: Antimicrobianos (aminoglicosídeos, bacitracina, polimixinas, vancomicina, tetraciclina), anestésicos locais (lidocaína) ou anestésicos inalatórios (enflurano, isoflurano) podem aumentar os efeitos do BNM. Pode ser necessária redução da dose ou da velocidade de infusão do BNM.⁽⁶⁾

PARTE II - ANALGÉSICOS OPIOIDES

ALFENTANILA:

Frasco intacto (solução não diluída): Conservar em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C), protegido da luz.⁽³⁾

Diluição: Diluir para concentração de 25 a 80 µg/mL com SF, SGF ou SG5%.^(3,4)

Após diluição: A solução diluída deve ser usada em, no máximo, 24 horas. *Alfast® (Cristália)*: As bolsas de infusão e equipos devem ser protegidos da luz.⁽³⁾

Incompatibilidades: Os fabricantes recomendam não misturar alfentanila com outros produtos.⁽³⁾

Principais interações: Reduzir doses de alfentanila quando for usado algum inibidor de CYP3A4, como cimetidina, diltiazem, eritromicina, fluconazol, itraconazol, cetoconazol ou ritonavir.^(3,7) O uso concomitante de alfentanila e propofol pode requerer doses menores de alfentanila.⁽³⁾

deve ser congelado e nem autoclavado. Descartar qualquer porção não utilizada.^(3,5)

Diluição: As concentrações comercialmente disponíveis são de 0,1 mg/mL, 0,2 mg/mL e 10 mg/mL. Para infusão EV contínua, a concentração deve ser entre 0,1 a 1 mg/mL (apesar de ser possível utilizar solução mais concentrada, desde que com bomba de microinfusão), diluída com SF ou SG5%.^(3,4)

Após diluição: Após o preparo, permanece estável por 24 horas em temperatura ambiente (entre 15 ° e 30 °C).⁽³⁾

Incompatibilidades: É sensível a mudanças no pH e pode haver formação de precipitado em ambientes alcalinos. É incompatível com fluoruracila, haloperidol, meperidina, pantoprazol, formando precipitados. Compatibilidade variável com heparina, pentobarbital ou com prometazina.^(4,7)

FENTANILA:

Frasco intacto (solução não diluída): Conservar em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C). Proteger da luz.⁽³⁾

Diluição: A administração pode ser feita com o fármaco não diluído (por injeção direta), ou diluído em SG5% ou SF até a concentração desejada.⁽⁵⁾ *Fentanest® (Cristália)*: Diluir com SF para as concentrações de 0,02 mg/mL e 0,01 mg/mL ou SG5% para as concentrações de 0,01 mg/mL e 0,04 mg/mL.⁽³⁾

Após diluição: Após o preparo, as soluções devem ser utilizadas dentro de 24 horas, conservadas em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C).⁽³⁾

Incompatibilidades: Há perda de fentanila em recipientes de PVC quando o pH da solução é alcalino - a compatibilidade aditiva com lidocaína é variável dependendo do pH final da solução.⁽⁴⁾ Os fabricantes recomendam que a solução injetável de fentanila não deva ser misturada com outros produtos.⁽³⁾

REMIFENTANILA:

Frasco intacto (pó liofilizado): Conservar em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C). *Ultiva® (Aspen)*: Conservar em temperatura inferior a 25 °C.⁽³⁾

Diluição: Reconstituir com 1 mL de diluente por mg da injeção.⁽⁵⁾ Após a reconstituição, diluir com água estéril, SG5%, SGF, SF ou solução de cloreto de sódio 0,45% para concentração entre 20 e 250 µg/mL, sendo 50 µg/mL recomendada para adultos e 20-25 µg/mL para crianças acima de um ano de idade.⁽³⁾

Após diluição: Após reconstituição e diluição, a solução é estável por 24 horas em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C), ou de 25 °C para *Ultiva® (Aspen)*. Porções não utilizadas devem ser descartadas.^(3,5)

Incompatibilidades: Não deve ser diluído com SRL nem SRL com glicose a 5%. Não deve ser misturado ao propofol na mesma solução. Os fabricantes não recomendam a mistura a outros fármacos antes da administração, nem a administração com sangue, soro nem plasma na mesma linha.⁽³⁾ Há compatibilidade variável com diazepam, podendo formar imediatamente turbidez branca.⁽⁴⁾

MORFINA:

Frasco intacto (solução não diluída): Conservar em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C), protegido da luz. Não

Principais interações com o grupo de opioides: Outros depressores do SNC (barbitúricos, anestésicos, ansiolíticos, benzodiazepínicos, neurolépticos, antidepressivos tricíclicos) podem potencializar a depressão respiratória, sendo necessária a redução da dose do opioide.^(3,7) A associação com agentes serotoninérgicos pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica.^(3,6)

PARTE III - SEDATIVOS

CLONIDINA:

Frasco intacto (solução não diluída): Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz.⁽³⁾ *Clonidin® (Cristália)*: Como não contém conservantes, após a abertura da ampola, a solução deverá ser usada imediatamente, descartando-se qualquer volume não utilizado.⁽⁸⁾ *Clize® (Halex Istar)*: O fabricante não efetua testes de estabilidade após a abertura das embalagens primárias, de modo que recomenda a utilização imediata da apresentação estéril em dose única e individualizada.⁽⁹⁾

Diluição: Os fabricantes recomendam a administração IM profunda, EV lenta (sete a 10 minutos) ou diluída, por gotejamento EV. É compatível com SF para diluição.⁽³⁾ *Clonidin® (Cristália)*: Pode ser diluído na concentração de 15,00 µg/mL e 0,30 µg/mL em SF.⁽⁸⁾

Após diluição: *Clonidin® (Cristália)*: A solução diluída é estável por 24 horas, em temperatura ambiente. Como não contém conservantes, a solução deve ser usada imediatamente, descartando-se qualquer volume não utilizado.⁽⁸⁾ *Clize® (Halex Istar)*: O fabricante não efetua testes de estabilidade com produtos diluídos, recomendando a utilização imediata.⁽⁹⁾

Incompatibilidades: Possui compatibilidade variável com midazolam, na mistura por conexão em Y, podendo gerar alteração na coloração.⁽⁴⁾

Principais interações: Clonidina pode potencializar a ação de outros depressores do SNC, como opioides ou outros analgésicos, barbitúricos ou outros sedativos e anestésicos. A administração concomitante de analgésicos opioides também pode potencializar os efeitos hipotensivos da clonidina. Quando é administrada com outros fármacos anti-hipertensivos, incluindo diuréticos, os efeitos hipotensivos podem ser aumentados; portanto, devem-se ajustar cuidadosamente as doses. Também há possibilidade de efeitos aditivos (bradicardia e bloqueio atrioventricular) na administração concomitante de betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio ou glicosídeos cardíacos.^(6,7)

DEXMEDETOMIDINA:

Frasco intacto (solução não diluída): Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Cada ampola deve ser usada somente em um paciente.⁽³⁾

Diluição: Diluir 2 mL (200 mcg) de dexmedetomidina com 48 mL de SF (para um total de 50 mL) para atingir a concentração de 4 mcg/mL.^(3,6)

Após diluição: A solução deve ser administrada imediatamente e descartada após 24 horas da diluição.^(3,5) Se a assepsia for assegurada, caso a solução não seja utilizada imediatamente após a diluição, é recomendado o armazenamento sob refrigeração (entre 2°C a 8°C) por não mais de 24 horas, para reduzir o risco microbiológico. Soluções remanescentes devem ser descartadas.⁽³⁾

Incompatibilidades: É incompatível com anfotericina B e diazepam.^(3,4,6) Não deve ser administrada no mesmo cateter intravenoso com produtos sanguíneos ou plasmáticos.⁽⁵⁾

Principais interações: Pode haver efeitos aditivos com outros depressores do SNC, como anestésicos, sedativos, hipnóticos ou agonistas opioides, o que pode levar à necessidade de redução da dose da dexmedetomidina ou do outro fármaco. Podem ocorrer efeitos aditivos com vasodilatadores, devendo-se usar com cuidado. Podem ocorrer efeitos aditivos hipotensivos e bradicárdicos com glicosídeos cardíacos, sendo recomendado cuidado.^(6,7)

DEXTROCETAMINA:

Frasco intacto (solução não diluída): Conservar em temperatura ambiente, entre 15° e 30°C, protegido da luz. Não congelar.⁽³⁾ Após aberto, o frasco ampola mantém estabilidade físico-química por seis dias, desde que seja manuseado em condições de assepsia.⁽¹⁰⁾

Diluição: Para o preparo de solução de 1 mg/mL de dextrocetamina, transferir asepticamente 10 mL do frasco am-

ESTABILIDADE

pola e diluir para 500 mL de SG5% ou SF. Se for necessária restrição de fluidos, a diluição pode ser feita em 250 mL, gerando solução de 2 mg/mL.⁽³⁾

Após diluição: Se a assepsia for assegurada, é estável por 24 horas, em temperatura ambiente entre 15° e 30°C. Em condições normais de uso, a solução permanece estável e pode ser usada sem proteção da luz.⁽¹⁰⁾

Incompatibilidades: É incompatível com barbitúricos, formando precipitado. Não devem, portanto, ser injetados juntos, na mesma seringa. Não se deve misturar dextrocetamina e diazepam na mesma seringa ou frasco de infusão.⁽³⁾

Principais interações: A ação de dextrocetamina é potencializada pelo diazepam, devendo ser administrados separadamente. A dextrocetamina pode aumentar o risco de hipotensão e/ou depressão respiratória de anti-hipertensivos ou depressores do SNC.⁽³⁾

DIAZEPAM:

Frasco intacto (solução não diluída): Conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C). Não refrigerar e proteger da luz.^(3,5)

Diluição: Permanece estável em SG5% ou solução de glicose 10% ou em SF, desde que se misture rapidamente o conteúdo das ampolas (máximo 4 mL) ao volume total de solução (mínimo 250 mL).⁽³⁾

Após diluição: A solução diluída deve ser utilizada após o preparo.⁽³⁾

Incompatibilidades: Deve ser administrado separadamente, pois é incompatível com as soluções aquosas de outros medicamentos (precipitação do princípio ativo).^(3,5,6,7)

Principais interações: Pode haver efeitos aditivos se o diazepam for utilizado concomitantemente com depressores do SNC (barbitúricos, sedativos, anticonvulsivantes). A administração concomitante de cimetidina retarda a depuração do diazepam, podendo ser necessária uma redução da dose de diazepam. Deve-se ter cuidado na administração concomitante de diazepam e fenitoína, pois a concentração desta pode ser aumentada ou diminuída, podendo ser necessário ajuste da dose de fenitoína quando o diazepam é iniciado. Quando possível, deve-se evitar o uso concomitante com agonistas opioides ou agonistas parciais. Devem ser utilizadas as menores doses e pelo menor tempo possível, monitorando atentamente para depressão respiratória e sedação excessiva. A dose de opioide deve ser reduzida em, pelo menos, um terço e administrada em pequenos au-

mentos quando diazepam é administrado EV concomitantemente com um analgésico opioide.^(3,5,6)

ETOMIDATO:

Frasco intacto (solução): Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C).⁽³⁾ Porções não utilizadas devem ser descartadas.⁽⁵⁾

Diluição: Etomidato é uma solução aquosa pronta para uso que deve ser administrada por injeção EV lenta, durante 30 a 60 segundos. Não deve ser diluída.^(3,4)

Incompatibilidades: A solução injetável não deve ser misturada com outros produtos.⁽³⁾ A mistura na conexão em Y com vecurônio forma partículas brancas e leve turbidez.⁽⁴⁾

Principais interações: Pode haver efeitos aditivos com o uso de sedativos, hipnóticos, anestésicos ou agonistas opioides, podendo ser necessária redução da dose dos demais fármacos.^(6,7) Os fabricantes recomendam cuidado no uso concomitante com alfentanila, pois pode haver redução da concentração do etomidato. Também recomendam cuidado na administração concomitante com fentanila, pois pode haver redução da depuração plasmática total e do volume de distribuição do etomidato, podendo ser necessária a redução da sua dose.⁽³⁾

MIDAZOLAM:

Frasco intacto (solução não diluída): Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz. As ampolas não podem ser congeladas, porque podem explodir ou pode ocorrer precipitação. As ampolas são para uso único. Qualquer solução não utilizada deve ser descartada.⁽³⁾

Diluição: A diluição pode ser feita com SF, SG5%, solução de glicose 10%, solução de levulose a 5%, SR e SRL* em uma razão de mistura de 15 mg de midazolam para 100 a 1000 mL da solução de infusão.⁽³⁾ A diluição também pode ser feita à concentração de 0,5 mg/mL com SF ou SG5%.⁽⁶⁾

*A literatura internacional adverte contra o uso de SRL, uma vez que a potência de midazolam é reduzida.⁽⁷⁾

Após diluição: Do ponto de vista microbiológico, os fabricantes recomendam a utilização imediata da solução diluída. Feita sob condições assépticas controladas e validadas, a solução diluída permanece física e quimicamente estável por 24 horas em temperatura ambiente ou por três dias a 5°C.⁽³⁾ A solução diluída de 0,5 mg/mL é estável por 24 horas

em SG5% ou SF e por 4 horas em SRL, quando armazenada em frascos de vidro ou PVC a 25°C.⁽⁶⁾ A solução diluída não necessita de proteção à luz durante o armazenamento em curto prazo, nem durante a administração.⁽⁴⁾

Incompatibilidades: Midazolam é estável em pH 3 a 3,6; portanto, não deve ser misturado com soluções alcalinas. O midazolam sofre precipitação em bicarbonato de sódio.^(3,4) Para evitar potencial incompatibilidade, o fabricante orienta que o midazolam não deve ser misturado com outras soluções, exceto SF, SG5%, solução de glicose 10%, solução de levulose 5%, SR e SRL.⁽³⁾ A compatibilidade em seringa ou conexão em Y com fosfato sódico de dexame-tasona é variável, quando diluídos em SF, podendo haver turbidez ou precipitação. É incompatível, em conexão em Y, com succinato sódico de hidrocortisona, furosemida, omeprazol ou pantoprazol, com alteração da coloração ou precipitação.⁽⁴⁾

Principais interações: O midazolam pode potencializar a ação de outros depressores do SNC, incluindo agonistas opioides ou outros analgésicos, barbitúricos ou outros sedativos, anestésicos, possivelmente resultando em depressão respiratória e/ou subventilação profunda ou prolongada ou apneia. Hipotensão severa ocorreu quando midazolam foi utilizado concomitantemente com fentanila em doses altas. Quando é necessária a terapia conjunta, a dose efetiva mais baixa e a duração mais curta possível do tratamento devem ser utilizadas, devendo haver monitoramento para depressão respiratória e sedação. A anestesia espinal pode aumentar os efeitos sedativos do midazolam administrado EV. A dose EV do midazolam também deve ser reduzida quando lidocaína ou bupivacaína são administradas IM. A administração EV de midazolam diminui a concentração alveolar mínima de halotano requerida para anestesia geral. O metabolismo do midazolam é mediado pela enzima do citocromo P450 3A4 e, desse modo, a administração concomitante de midazolam com outros fármacos que inibem essa enzima (fluconazol, cetoconazol, inibidores de protease de HIV, verapamil, eritromicina) pode resultar em aumento da concentração plasmática de midazolam, com sedação aumentada e prolongada. Já o uso concomitante de midazolam e indutores dessa enzima (rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital) pode diminuir a concentração plasmática de midazolam. Pacientes recebendo midazolam e cimetidina ou ranitidina devem ser observados atentamente por sinais de depressão respiratória ou do SNC induzida pelo midazolam, podendo ser necessária redução da dose do midazolam.^(3,6)

PROPOFOL:

Frasco intacto (emulsão): Frascos de uso único não devem ser utilizados mais que uma vez ou para mais de um paciente.⁽⁵⁾ Antes do uso, o frasco deve ser bem agitado.⁽⁴⁾ Não congelar. Não diluído, utilizar em até 12 horas. Descartar o conteúdo remanescente após o uso. *Di-privan® (Aspen)*, *Fresofol® (Fresenius Kabi)*: Conservar em temperatura ambiente inferior a 25°C. *Profolen® (Blau)*, *Propotil® (Midfarma)*, *Provive® (União Química)*, *Propofol (genérico, Fresenius Kabi e Blau)*: Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). *Lipuro® (B.Braun)*: Conservar em temperatura entre 2°C a 25°C.⁽³⁾

Diluição: Propofol 2% não pode ser diluído e sua infusão não deve exceder 12 horas.⁽³⁾ Se for necessária a diluição da emulsão de 1%, utilizar SG5% e não diluir para menos que 2 mg/mL (0,2%), fazendo a mistura de uma parte da emulsão para quatro partes da SG5%, em bolsas de infusão de PVC ou frascos de vidro de infusão.^(3,5,6) Pode ser coadministrado via equipo em Y com SG5%, SF ou solução de glicose 4% + cloreto de sódio 0,18%.⁽³⁾

Após diluição: Após a mistura, é estável por até seis horas, devendo a administração iniciar imediatamente.⁽³⁾ A mistura deve ser descartada se houver evidência de separação da emulsão.⁽⁶⁾ Se terminar o tempo de estabilidade (seis horas após diluição ou 12 horas sem diluição), tanto o reservatório do propofol quanto o equipamento de infusão devem ser descartados e substituídos.⁽³⁾

Incompatibilidades: Os fabricantes recomendam que os BNM atracúrio e mivacúrio não devam ser administrados na mesma via antes de se eliminar os indícios de propofol,⁽³⁾ pois podem ser incompatíveis. Ainda, pode ser incompatível com cisatracúrio. É incompatível com diazepam ou com verapamil, na mistura por conexão em Y, havendo quebra da emulsão. Também é incompatível com succinato sódico de metilprednisolona ou com fenitoína ou com gentamicina, em conexão em Y, havendo formação imediata de precipitado.⁽⁴⁾

Principais interações: O uso concomitante de propofol com outros depressores do SNC, incluindo sedativos (benzodiazepínicos), hipnóticos (opioides) e anestésicos inalatórios (óxido nítrico, enflurano, isoflurano, halotano) pode aumentar os efeitos sedativos, anestésicos e depressores cardiorrespiratórios do propofol. Pode ser necessária redução da dose de indução do propofol em pacientes que recebem pré-medicação com opioides (morfina, fentanila) ou naqueles que recebem uma combinação de opioides com

ESTABILIDADE

sedativos (benzodiazepínicos, barbitúricos). Durante a manutenção da anestesia ou sedação, pode ser necessário que a velocidade de infusão do propofol seja reduzida com o uso concomitante de depressores do SNC.⁽⁶⁾

TIOPENTAL:

Frasco intacto (pó para solução injetável): Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz.⁽³⁾

Diluição: É normalmente dissolvido em água para injeção ou SF, desde que não haja traços de gás carbônico. É utilizado em soluções variáveis de 0,1% a 2,5%, mas o fabricante recomenda as concentrações de 2% e 2,5%. Para o preparo da solução a 2,5%, deve-se dissolver 0,5 g em 20 mL do diluente ou 1,0 g em 40 mL do diluente.⁽³⁾

Após diluição: A solução deve ser preparada e usada prontamente. Após reconstituição, deve ser conservada sob refrigeração (entre 2°C e 8°C) por 24 horas. Depois desse prazo, a solução deve ser descartada.⁽³⁾

Incompatibilidades: Soluções de tiopental são mais estáveis em pH alcalino.⁽⁵⁾ Qualquer fator ou condição que possa diminuir o pH das soluções aumentará a precipitação de tiopental ácido, como o uso de diluentes muito ácidos e a absorção de dióxido de carbono (que pode se combinar com a água e formar ácido carbônico). O fabricante orienta verificar a ausência de precipitados visíveis.⁽³⁾

Principais interações: Outros depressores do SNC, fenotiazinas e opioides podem causar efeitos aditivos.^(3,7)

CLORPROMAZINA:

*Só é aprovada para uso IM no Brasil.

Frasco intacto (solução): Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e da umidade.⁽³⁾

Incompatibilidades: Pode ocorrer precipitação se clorpromazina for misturada a soluções ou fármacos alcalinos. Em seringa, é incompatível com heparina, pantoprazol e pentobarbital, ocorrendo formação de precipitados.⁽⁴⁾

Principais interações: Pode ocorrer adição ou potencialização dos efeitos quando clorpromazina é administrada com outros depressores do SNC (opioides ou outros analgésicos, barbitúricos ou outros sedativos, anestésicos gerais).⁽⁶⁾ Há um aumento do risco de arritmias quando é utilizado com fármacos que prolongam o intervalo QT.^(5,7)

HALOPERIDOL:

*Só é aprovada para uso IM no Brasil.

Frasco intacto (solução): Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz.⁽³⁾

Incompatibilidades: Em seringa, é incompatível com morfina, gerando precipitados imediatamente.⁽⁴⁾

Principais interações: Pode ocorrer adição ou potencialização dos efeitos quando haloperidol é administrado com outros depressores do SNC (opioides ou outros analgésicos, barbitúricos ou outros sedativos, anestésicos gerais).⁽⁶⁾ Há um aumento do risco de arritmias quando é utilizado com fármacos que prolongam o intervalo QT. O metabolismo do haloperidol é mediado por muitas rotas, incluindo o sistema do citocromo P450, em particular as enzimas 3A4 e 2D6. Assim, há um potencial para interações com fármacos que inibem, induzem ou são substratos dessas enzimas, o que pode alterar a concentração de haloperidol.⁽⁵⁻⁷⁾

REFERÊNCIAS:

1. ALLEN JR, L.V.; POPOVICH, N.G.; ANSEL, H.C. *Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*. 9. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
2. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa - IN nº 9, de 1º de agosto de 2016. Dispõe sobre as bulas padronizadas de medicamentos específicos. *Diário Oficial da União*, Brasília, 03 ago. 2016.
3. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Bulário eletrônico*. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>>. Acesso em 22 mar. 2021.
4. McEVOY, G.K. (Ed). *Handbook on injectable drugs*. 19. ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2017.
5. IBM MICROMEDEX. *Drugdex*. Greenwood Village: IBM Watson Health. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 22 mar. 2021.
6. McEVOY, G.K. (Ed). *AHFS Drug Information*. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2019.
7. SWEETMAN, S.C. (Ed). *Martindale: The Complete Drug Reference*. London: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Electronic version. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 22 mar. 2021.
8. CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA. RES: Estabilidade de Clonidin - 202107992 202107994 [mensagem de trabalho]. Mensagem recebida por <rafaela.cim@crf-pr.org.br> em 23 abr. 2021.
9. HALEX ISTAR INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S.A. ENC: Informações Técnicas - CLIZE@ - Atendimento 20210343 [mensagem de trabalho]. Mensagem recebida por <rafaela.cim@crf-pr.org.br> em 23 abr. 2021.
10. CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA. RES: Ketamin 202105893 [mensagem de trabalho]. Mensagem recebida por <karin.cim@crf-pr.org.br> em 24 mar. 2021.

CENTRO DE INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTOS DO CONSELHO REGIONAL
DE FARMÁCIA DO ESTADO DO PARANÁ
CIM FORMANDO - Edição nº 02 - Ano XVIII - 2021

Pesquisa e elaboração: Centro de Informação sobre Medicamentos.
Gerente Técnico-Científico: Jackson Carlos Rapkiewicz - CRF-PR 14.200
Farmacêuticas: Rafaela Grobe - CRF-PR 16.311
Karin Juliana Bitencourt Zaros - CRF-PR 15.619
Diagramação: Michelly M T Lemes Trevisan
Twitter: twitter.com/cimcrfpr