

COORDENAÇÃO GERAL DAS CÂMARAS TÉCNICAS
CÂMARA TÉCNICA DE ATENÇÃO À SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE - CTASCA)

PAD nº 680/2016

Parecer CTASCA nº 001/2017

EMENTA: Fundamentação legal e argumentos científicos quanto ao fracionamento de LEVOTIROXINA pela equipe de enfermagem em neonatologia.

SUMÁRIO

1 – Histórico.....	2
2 – Legislação e Normas Pertinentes	2
3 - Análise	3
4 – Parecer.....	6
5 – Referências	8

1. HISTÓRICO

O parecer visa atender a solicitação do Serviço de Enfermagem da Unidade Neonatal do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade Estadual do Rio de Janeiro à Câmara Técnica de Atenção à Saúde da Criança e do Adolescente (CTASCA), referente ao fracionamento do hormônio LEVOTIROXINA sódica com apresentação em comprimido.

2. LEGISLAÇÃO E NORMAS PERTINENTES

Os principais documentos legais que tratam o assunto referente a manipulação dos medicamentos estão abaixo discriminados:

2.1. RDC nº 80, da ANVISA de 11 de maio de 2006 – trata do fracionamento de medicamentos, exceto os de controle especial.

2.2. RDC nº 67 da ANVISA de 08 de outubro de 2007 - “dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias”.

2.3. Resolução COFEn nº 311/2007 que aprova a reformulação do código de ética dos profissionais de enfermagem, cuja seção I, Das relações com a pessoa, família e coletividade.

- Direitos. Art. 10 - Recusar-se a executar atividades que não sejam de sua competência técnica, científica, ética e legal ou que não ofereçam segurança ao profissional, à pessoa, família e coletividade.

- Das responsabilidades e deveres. Art. 13 – Avaliar criteriosamente sua competência técnica, científica, ética e legal e somente aceitar encargos ou atribuições, quando capaz de desempenho seguro para si e para outrem.

- Proibições. Art. 32 - Executar prescrições de qualquer natureza, que comprometam a segurança da pessoa.

2.4. RDC nº 63 de 25 de novembro de 2011, que “dispõe sobre os requisitos de boas práticas de funcionamento para os serviços de saúde”, sessão III, definições, inciso: XI - segurança do Paciente: conjunto de ações voltadas à proteção do paciente contra riscos,

eventos adversos e danos desnecessários durante a atenção prestada nos serviços de saúde.

2.5. Portaria nº 529, de 1º de abril de 2013, que institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP).

3. ANÁLISE

Aspectos legais e éticos

RDC nº 80, de 11 de maio de 2006 (ANVISA), em seu Art. 2º, inciso XVIII, define fracionamento como o procedimento que integra a dispensação de medicamentos na forma fracionada efetuado sob a supervisão e responsabilidade de profissional farmacêutico habilitado, para atender à prescrição ou ao tratamento correspondente nos casos de medicamentos isentos de prescrição, caracterizado pela subdivisão de um medicamento em frações individualizadas, a partir de sua embalagem original, sem rompimento da embalagem primária, mantendo seus dados de identificação, e em seu Cap. III, Das responsabilidades, Art. 5º, destaca que o fracionamento é responsabilidade do farmacêutico.

RDC nº 67/ 2007 (ANVISA) que “dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias”, ratifica a resolução anteriormente citada e aborda os seguintes elementos que são necessários para a manipulação e preparo dos fármacos: **ajuste**, cuja operação é destinada a fazer com que um instrumento de medida tenha desempenho compatível com o seu uso, utilizando-se como referência um padrão de trabalho (padrão de controle); **ambiente** que deve contemplar espaço físico determinado e especializado para o desenvolvimento das atividades próprias; **antecâmara** que é um espaço fechado com duas ou mais portas, interposto entre duas ou mais áreas, com o objetivo de controlar o fluxo de ar entre ambas; **assistência farmacêutica** que demanda um conjunto de ações e serviços relacionadas com o medicamento, destinadas a apoiar as ações de saúde, bem como, envolve o abastecimento de medicamentos em todas e em cada uma de suas etapas constitutivas, a conservação e controle de qualidade, a segurança e a eficácia terapêutica dos medicamentos, o acompanhamento e a avaliação da utilização, a obtenção e a difusão de informação sobre medicamentos e a educação permanente dos profissionais de saúde, do paciente e da comunidade para assegurar o uso racional de medicamentos;

fracionamento que abrange procedimentos que integram a dispensação de medicamentos na forma fracionada efetuado sob a supervisão e responsabilidade de profissional farmacêutico habilitado, para atender à prescrição; **manipulação** que é um conjunto de operações farmacotécnicas, com a finalidade de elaborar preparações magistrais e oficinais e fracionar especialidades farmacêuticas para uso humano, por fim, **preparação** cujo procedimento farmacotécnico tem a finalidade de obtenção do produto manipulado, compreendendo a avaliação farmacêutica da prescrição, a manipulação, fracionamento de substâncias ou produtos industrializados, envase, rotulagem e conservação das preparações.

Resolução COFEN nº 311/2007 aprova a reformulação do Código de Ética dos profissionais de Enfermagem, cuja seção I, Das relações com a pessoa, família e coletividade em seu Art. 10, dos Direitos garante ao profissional de enfermagem, recusar-se a executar atividades que não sejam de sua competência técnica, científica, ética e legal ou que não ofereçam segurança ao profissional, à pessoa, família e coletividade. No art. 13, Das responsabilidades e deveres, recomenda avaliar criteriosamente sua competência técnica, científica, ética e legal e somente aceitar encargos ou atribuições, quando capaz de desempenho seguro para si e para outrem. Ainda, no art. 32, proíbe o profissional de enfermagem executar prescrições de qualquer natureza, que comprometam a segurança da pessoa.

RDC nº 63/2011 (ANVISA) dispõe sobre os Requisitos de Boas Práticas de Funcionamento para os Serviços de Saúde, define um conjunto de ações voltadas à proteção do paciente contra riscos, eventos adversos e danos desnecessários durante a atenção prestada nos serviços de saúde, destacando a segurança como um dos elementos estruturantes para a Garantia da Qualidade, que é a “totalidade das ações sistemáticas necessárias para garantir que os serviços prestados estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos para os fins a que se propõem”, como uma das ferramentas de gerenciamento da qualidade. Entre esses padrões de qualidade, encontra-se a garantia de uma administração segura de medicamentos.

Portaria nº 529/2013 institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP) com o objetivo de contribuir para a qualificação do cuidado em saúde em todos os estabelecimentos de saúde do território nacional. Em seu anexo 3 descreve o protocolo de

segurança na prescrição, uso e administração de medicamentos, destacando a importância da análise feita pelo farmacêutico quanto ao medicamento, a dose unitária e individualizada.

Aspectos relacionados ao recém-nascido a termo e pré-termo

É importante ressaltar que o recém-nascido é classificado quanto a idade e seu peso de nascimento e a terapêutica medicamentosa leva em consideração tais fatores. Portanto, na administração de fármacos deve ser levado em conta as peculiaridades entre o recém-nascido prematuro e à termo, devendo se atentar para os aspectos relacionados à farmacocinética, ou seja: absorção, distribuição, metabolismo e eliminação.

Tais variáveis como: idade gestacional, composição corporal, idade pós-natal, terapia concomitante com outros fármacos, acidemia/hipoxemia e perfusão tecidual influenciam a dinâmica dos medicamentos no organismo, comprometendo sua absorção. Há também o desenvolvimento das interações droga-receptor, dependentes do número de receptores no organismo, de suas afinidades, regulações e das modulações de suas ações. Ainda, o pH gástrico, o tempo de esvaziamento gástrico, a colonização bacteriana intestinal, a produção de suco biliar e a perfusão gastrointestinal interferem diretamente na absorção de drogas administradas por via oral (VIEIRA, 2004).

O nível de secreção de ácidos gástricos varia de acordo com a idade gestacional. Nos lactentes a termo, começa pouco depois do nascimento e tem aumento gradativo no decorrer das horas. Nos prematuros, esse processo pode ocorrer mais lentamente chegando ao seu pico por volta do quarto dia de vida, o que explica a diferença na absorção de drogas administradas por via oral. Com isso, os fármacos que sofrem inativação parcial ou total pelo pH baixo do conteúdo gástrico, não devem ser administrados por via oral. (KATZUNG, 2005; BARBOSA, 2006).

Outro fator relacionado à idade que interfere na absorção de drogas administradas por via oral é o tempo de esvaziamento gástrico, geralmente lento nos prematuros, 6 a 8 horas, acarretando, por demora na liberação da droga para o lúmen intestinal, picos de concentração sérica de drogas mais tardiamente (VIEIRA, 2004).

A distribuição das drogas através dos compartimentos corporais – órgãos, fluidos, tecido gorduroso e músculos, depende de vários fatores: pH dos tecidos, tamanho e composição dos compartimentos, concentração sérica de proteínas carreadoras, permeabilidade das membranas e de fatores hemodinâmicos, tais como débito cardíaco e perfusão tecidual (VIEIRA, 2004).

Com o avançar da idade, ocorrem várias mudanças na composição corporal do recém nascido, principalmente no compartimento hídrico. Estas mudanças são diretamente afetadas pelo meio no qual se desenvolve o recém nascido (intra-uterino ou extra-uterino) e pela presença de doenças tanto na mãe quanto no feto. Essas diferenças afetam diretamente a dose necessária de droga a ser administrada para atingir a concentração sérica adequada ao efeito esperado (BARBOSA, 2006).

Os prematuros, por apresentarem concentração sérica de proteínas diminuída, alta concentração de albumina fetal (que tem afinidade diminuída para ligação às drogas), pH plasmático baixo (o que reduz a ligação protéica aos fármacos ácidos) e concentração sérica de moléculas competidoras à ligação desses fármacos com as proteínas, como a bilirrubina e os ácidos graxos livres, são susceptíveis a maior concentração do fármaco livre e biodisponível. Neste sentido, uma dose padrão se torna uma dose exagerada e causa efeitos tóxicos. Ainda, o efeito de algumas patologias pode alterar a distribuição dos fármacos, no organismo do recém nascido, como por exemplo, a persistência do canal arterial (VIEIRA, 2004).

Por outro lado, o maior volume de distribuição de drogas aos tecidos acarreta maior necessidade de concentração de drogas por quilo de peso corporal para manter a concentração sérica adequada, pois as drogas livres de proteínas estão, também, mais disponíveis para serem metabolizadas e excretadas (VIEIRA, 2004).

Quanto ao metabolismo, o principal órgão que participa da transformação do fármaco é o fígado e é difícil prever o grau de maturação desse órgão, entre outros responsáveis por essas biotransformações. Em geral, essas características estão diminuídas nos prematuros, pelo menor número de células fisiologicamente preparadas para tais atividades e pela redução da ação enzimática, fluxo sanguíneo hepático e excreção de suco

biliar, gerando biodisponibilidade mais prolongada dos fármacos. Além disso, a eliminação renal dos fármacos se dá via filtração glomerular, secreção e reabsorção tubular, que tem suas funções diminuídas no prematuro (VIEIRA, 2004).

As taxas de filtração glomerular dos recém nascidos vão se aproximar das taxas dos adultos após cinco meses de idade pós-natal nos nascidos a termo. Porém, nos prematuros a imaturidade anatômica e funcional renal vai perdurar por até um ou dois anos (BARBOSA, 2006).

Aspectos relacionados ao hormônio levotiroxina

A levotiroxina é um hormônio normalmente fabricado pelo organismo, pela glândula tireóide. Em casos de deficiência desse hormônio no organismo, torna-se indicada sua prescrição. A levotiroxina está indicada na reposição ou suplementação hormonal em pacientes com hipotireoidismo. Nesta categoria incluem-se: cretinismo, mixedema e hipotireoidismo comum em pacientes de qualquer idade ou fase; hipotireoidismo primário resultante de redução da função da tireoide; diminuição primária da tireoide; remoção total ou parcial da glândula tireoide, com ou sem bócio; hipotireoidismo secundário ou terciário.

A levotiroxina sódica sintética é considerada um medicamento de índice terapêutico estreito, ou seja, a concentração tóxica mínima difere menos de duas vezes da mínima concentração eficaz. Isto exige monitorização estrita dos níveis séricos e/ou da resposta terapêutica. Portanto, o tratamento com doses adequadas é fundamental para assegurar a reposição de pacientes com hipotireoidismo. Estes podem sofrer sérias consequências tanto por receberem dose inapropriadamente baixa como pelo excesso de levotiroxina, já que os hormônios tireoidianos têm efeitos marcantes sobre vários órgãos e sistemas (WARD, 2012).

A terapia de reposição de hormônios da tireoide pode precipitar problemas nas glândulas suprarrenal ou hipófise. Em recém-nascidos prematuros com baixo peso extremo, o início da terapia com levotiroxina deve ser realizado com extrema cautela em decorrência da imaturidade da função suprarrenal. O tratamento inadequado da levotiroxina (subdosagem) pode comprometer o desenvolvimento intelectual e em casos de sobredose podem ocorrer

taquicardia, dispneia, irritabilidade, insônia, febre, sudorese e perda de peso (HOCKENBERRY; WINKELSTEIN, 2011).

Em relação ao fracionamento da levotiroxina, estudo de Shah et al, 2010, com o objetivo de avaliar os efeitos do fracionamento de comprimidos de levotiroxina e as causas potenciais para falhas de uniformidade de dose em comprimidos inteiros e divididos, encontrou entre seus resultados: diferenças entre fracionamento manual *versus* uso de corta-comprimidos; interferência de habilidade manual individual na fração do comprimido; maior falha relacionada a dose no fracionamento manual e/ou corta comprimido que no comprimido inteiro; mesmo na compressão do comprimido inteiro, a distribuição da levotiroxina não se mostrou homogênea.

Estudo de Bonfilio et al, 2013, a fim de fazer um levantamento de análises físico-químicas e microbiológicas realizadas em 2347 amostras de produtos manipulados entre janeiro de 2010 e dezembro de 2011, em 117 diferentes farmácias de 49 municípios brasileiros, entre seus resultados encontrou 21,4% das amostras analisadas em não conformidade físico-química relacionada ao fracionamento (levotiroxina e alguns antibióticos).

Teixeira et al, 2016, a fim de traçar um panorama das bases sanitárias quanto à imprecisão na dosagem das frações e problemas de estabilidade de medicamentos fracionados, constataram que ainda faltam bases técnicas e científicas para direcionar as normas sanitárias acerca desse tema, tornando a decisão sobre a partição de comprimidos, em determinadas situações, aleatória e de alto risco para a saúde pública.

4. PARECER

Considerando que a LEVOTIROXINA é um hormônio essencial para o crescimento e desenvolvimento infantil;

Considerando que o recém-nascido apresenta aumento do potencial para o surgimento de eventos indesejáveis relacionados à terapia medicamentosa, devido as características fisiológicas, como a imaturidade hepática ou renal e as particularidades físico-químicas dos medicamentos, principalmente o pré-termo;

Considerando que a subdosagem ou superdosagem de tal hormônio pode comprometer seriamente a saúde do recém-nascido, em especial o recém-nascido pré-termo e/ou baixo peso;

Considerando que a competência técnica para fracionamento de medicamentos é do farmacêutico;

Considerando que não há respaldo legal para o fracionamento de medicamentos pelo enfermeiro, de acordo com as legislações e resoluções do COFEN/ COREN;

Considerando que o enfermeiro deve garantir a qualidade da assistência e minimizar qualquer evento adverso proveniente de erro na medicação,

Somos de PARECER DESFAVORÁVEL ao fracionamento da LEVOTIROXINA pela equipe de enfermagem na assistência neonatal.

Enfa. Maria Estela Diniz Machado – COREn RJ 45944
Câmara Técnica de Atenção à Saúde da Criança e do Adolescente (CTASCA)

Enfa. Angelina Maria Aparecida Alves – COREn RJ 53118
Câmara Técnica de Atenção à Saúde da Criança e do Adolescente (CTASCA)

5. REFERÊNCIAS

BARBOSA, A. D. M. Medicina Neonatal. Rio de Janeiro: Editora Revinter LTDA, 2006.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Acesso em: 29/10/2015. Disponível em: <http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/legislacao/item/rdc-67-de-8-de-outubro-de-2007>

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 67, de 08 de outubro de 2007. Acesso em: 29/10/2015. Disponível em: <http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/legislacao/item/rdc-67-de-8-de-outubro-de-2007>

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC n. 63 de 25 de novembro de 2011. Acesso em: 29/10/2015. Disponível em: portal.anvisa.gov.br

_____. Conselho Federal de Enfermagem. Resolução COFEn 311/2007. Acesso em: 19/11/2015. Disponível em: http://www.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2012/03/resolucao_311_anexo.pdf

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação nacional de medicamentos essenciais: Renome / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – 7. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2010. 250 p. : il. – (Série B. Textos Básicos de Saúde).

_____. Ministério de Saúde. Investigação de Eventos Adversos em Serviços de Saúde. Série: Segurança do Paciente e qualidade em Serviços de Saúde. Caderno 5. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde (GVIMS) Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde (GGTES). Brasília: Ministério da Saúde, 2013

_____. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Protocolo de segurança na prescrição, uso e administração de medicamentos. Ministério da Saúde, Brasília , 2013.

_____. Ministério da Saúde. Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente / Ministério da Saúde; Fundação Oswaldo Cruz; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

_____. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 80, de 11 de maio de 2006. Acesso em: 15/08/2016. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/fracionamento/rdc.htm>

HOCKENBERRY, M. J. Wong Fundamentos de Enfermagem Pediátrica. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil, 2011.

KATZUNG, B.G. **Farmacologia:** Básica e Clínica. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

LANZILLOTTI, L. S.; SETA, M. H.; ANDRADE, C. L. T.; JUNIOR, W. V. M. Eventos adversos e outros incidentes na unidade de terapia intensiva neonatal. Ciência & Saúde Coletiva, 20(3):937-946, 2015. Acesso em: 29/07/2016. Disponível em: www.researchgate.net/profile/Walter_Mendes/publication/273380755_Eventos_adversos_e_o_utros_incidentes_na_unidade_de_terapia_intensiva_neonatal/links/55c1075408ae9289a09cfe69.pdf

LORENZINI, E.; SANTI, J. A. R.; BÁO, A. C. P. Segurança do paciente: análise dos incidentes notificados em um hospital do sul do Brasil. Rev Gaúcha Enferm. 2014 jun; 35(2):121-

ROZENFELD, S.; GIORDANI, F.; COELHO, S. Eventos adversos a medicamentos em hospital terciário: estudo piloto com rastreadores. Rev. Saúde Pública vol.47 nº.6 São Paulo Dec. 2013.

SHAH, Rakhi B.; COLLIER, Jarrod S.; SAYEED, Vilayat A.; BRYANT, Arthur; HABIB, Muhammad, J.; KHAN, Mansoor A. Tablet Splitting of a Narrow Therapeutic Index Drug: A Case with Levothyroxine Sodium. AAPS PharmSciTech, Vol. 11, No. 3, September 2010.

TEIXEIRA, M. T.; SÁ-BARRETO, L. C. L.; SILVA, D. L. M.; CUNHA-FILHO, M. S. S. Panorama dos aspectos regulatórios que norteiam a partição de comprimidos. Rev Panam Salud Publica. 2016;39(6):372–77.

VIEIRA, A. A. Farmacologia e farmacocinética neonatal. In: Moreira, MEL, Lopes, JMA and Carvalho, M., orgs. O recém-nascido de alto risco: teoria e prática do cuidar [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2004. p. 243 a 247.

WARD, L. S. Troca de produto: um risco para o paciente em uso de Levotiroxina. Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço, v.41, nº 1, p. 48-52, janeiro / fevereiro / março 2012. Acesso em: 25/07/2016. Disponível em: <http://www.sbccp.org.br/wp-content/uploads/2014/11/REVISTA-SBCCP-41-1-artigo-11.pdf>

Em 28/08/2017, parecer aprovado na 517ª Reunião Ordinária do Plenário do COREN-RJ