



## PARÂMETROS LABORATORIAIS A CONSIDERAR PELO FARMACÊUTICO NA VALIDAÇÃO DO PERFIL FARMACOTERAPÊUTICO DO DOENTE

### INTRODUÇÃO

Em 1999, o relatório “*To Err Is Human: Building a Safer Health System*”, publicado pelo *Institute of Medicine*, foi transformador para a problemática da segurança do doente, ao chamar a atenção para os erros evitáveis, no contexto da prestação de cuidados de saúde.<sup>1,2</sup> Na sequência desta publicação histórica, aumentaram os esforços para melhorar a segurança dos doentes e reduzir a incidência de erros médicos.<sup>3</sup>

Os erros de medicação (definidos como qualquer erro que ocorre no processo de uso dos medicamentos) são também uma importante causa de morbilidade e mortalidade.<sup>4,5</sup> Neste capítulo, há um subgrupo de erros relacionado com a monitorização laboratorial de medicamentos com risco acrescido de toxicidade sistémica, risco de desequilíbrio eletrolítico ou que requerem ajuste de dose na presença de disfunção orgânica. Estes erros ocorrem quando há falhas na realização de exames laboratoriais indicados à situação clínica do doente, atrasos evitáveis na resposta a valores anormais ou acompanhamento inadequado do doente.<sup>6</sup> Neste âmbito, importa também referir que os erros médicos inerentes ao processo de monitorização dos medicamentos representam uma percentagem significativa dos erros que conduzem a danos reais no doente, de acordo com vários estudos.<sup>3</sup>

Por outro lado, os resultados de um estudo revelaram uma proporção significativa de indivíduos que começaram a tomar medicamentos com risco de toxicidade, sem efetuarem a respetiva monitorização inicial recomendada de parâmetros laboratoriais. Por exemplo, para as dispensas iniciais de medicamentos em que estava indicado avaliar a creatinina sérica, o parâmetro não foi avaliado em 32% dos casos. Os outros resultados obtidos para as respetivas dispensas iniciais de medicamentos foram de 39% para testes de função hepática não realizados, 32% para parâmetros de monitorização hematológica não realizados e 34% de casos com monitorização eletrolítica não realizada.<sup>6</sup>

Atualmente, um dos desafios que se colocam às entidades prestadoras de cuidados de saúde é a falta de diretrizes ou consensos entre especialistas sobre uma monitorização laboratorial adequada durante o uso de medicamentos. Num outro estudo, os autores concluíram que os doentes com mais comorbilidades e mais idosos obtiveram um número mais elevado de exames laboratoriais apropriados, que os médicos especialistas solicitaram testes com maior frequência e que os doentes com menor interação com o sistema de saúde correm maior risco de não lhes serem prescritos testes laboratoriais. Por outro lado, os avisos digitais associados à prescrição de certos fármacos, que alertam para a necessidade de realizar testes laboratoriais em determinado período temporal, revelaram-se uma ferramenta útil porque conduziram a um aumento da prescrição de testes laboratoriais apropriados.<sup>3</sup> Assim, o ato de validação da prescrição médica pelo farmacêutico é também uma medida para prevenir erros de medicação e aumentar a segurança do doente, uma vez que ajuda a garantir que o tratamento prescrito está devidamente adequado ao doente e em conformidade com os seus dados antropométricos, analíticos e a sua condição clínica específica.<sup>7</sup>

O papel do farmacêutico neste contexto, incluindo o ato de recomendar exames laboratoriais, aumentou significativamente nos últimos 20 anos, de acordo com um estudo publicado em 2017. Este estudo descreve um inquérito realizado nos EUA em 2006, em que 84,2% dos farmacêuticos tinham autoridade para solicitar testes laboratoriais. Posteriormente, em 2012, o inquérito da *American Society of Health-System Pharmacists* destacou que, em 95% dos hospitais que participaram (n=481), os farmacêuticos monitorizavam, por rotina, a concentração sérica de medicamentos ou marcadores para avaliar a eficácia e a toxicidade dos fármacos.<sup>8</sup>

Os exames laboratoriais solicitados pelo farmacêutico podem desencadear a necessidade de rever a terapêutica em vigor, contribuindo para

uma monitorização contínua mais eficiente. Por outro lado, a colaboração entre farmacêuticos e médicos, complementada com alarmística integrada, demonstrou aumentar o número de doentes em ambulatório que receberam monitorização laboratorial adequada para a sua terapêutica medicamentosa. Esta expansão da atividade do farmacêutico também provou melhorar os resultados (clínicos e económicos) em estudos relacionados com a gestão de aminoglicosídeos, vancomicina e antiepiléticos. A gestão do tratamento lipídico por farmacêuticos também é apontada como outro exemplo com impacto positivo no cumprimento dos objetivos terapêuticos.<sup>8,9</sup>

### OBJETIVO

No universo dos principais fármacos utilizados na prática clínica e no âmbito da validação do perfil farmacoterapêutico do doente, o estudo tem como objetivo principal descrever os principais parâmetros laboratoriais associados à monitorização da eficácia e toxicidade desses fármacos, bem como, a frequência da sua monitorização, ou outras recomendações pertinentes e, assim, contribuir para apoiar o processo de monitorização da terapêutica farmacológica do doente, tornando-o mais eficiente, através da melhoria dos resultados em saúde e do aumento da segurança dos doentes.

### MÉTODO

Solicitou-se uma pesquisa bibliográfica ao Centro de Informação do Medicamento da Ordem dos Farmacêuticos. Foi compilada uma lista inicial de fármacos vulgarmente utilizados na prática clínica e com recomendações para monitorização de parâmetros laboratoriais constantes na literatura médica consultada. Esta seleção inicial foi comparada com a listagem dos fármacos mais consumidos em Portugal, em contexto de ambulatório (<https://www.infarmed.pt/>). Excepcionalmente, foram acrescentados outros fármacos com recomendações neste âmbito descritas nas monografias de referências padrão

(British National Formulary e UpToDate). Foi também consultada a página eletrónica do Infarmed para obtenção dos Resumos das Características dos Medicamentos (RCM) selecionados ou informação referente a medidas de minimização de risco adicionais publicadas pelo titular de Autorização de Introdução no Mercado (AIM). Sempre que

considerado pertinente, são descritas recomendações mais conservadoras que as constantes nos RCM aprovados em Portugal.

**RESULTADOS**

Os resultados do estudo consistem num conjunto de recomendações associadas aos fármacos

selecionados relativamente à necessidade de monitorização de parâmetros laboratoriais e respetiva frequência de avaliação. Apresentam-se em formato de tabelas: Sistema Cardiovascular (Tabelas I e II); Sistema Endócrino (Tabela III); Anticoagulantes (Tabela IV); Sistema Nervoso Central (Tabelas V e VI).

**SISTEMA CARDIOVASCULAR - TABELA I** <sup>10-19</sup>

GT ou F	Racional	Teste Laboratorial	Realizar antes de iniciar tratamento	Frequência do teste durante o tratamento
Espironolactona e Eplerenona	Podem causar hipercalemia e agravamento da função renal	Potássio e sódio séricos Função renal (creatinina e ureia séricas)	✓	3.º e 7.º dia após início e mensalmente (durante 3 meses). Depois trimestralmente durante o primeiro ano. Manter monitorização rigorosa se for adicionado um IECA ou ARA ou se as doses do fármaco forem aumentadas. Depois: 1-2 vezes por ano ou quando ocorram alterações do estado clínico do doente. A dose é ajustada em função dos valores séricos de potássio.
IECA e ARA	Em determinados doentes, a perfusão renal é altamente dependente da angiotensina	Potássio sérico Função renal (creatinina e ureia séricas)	✓	A frequência do teste depende da condição cardiológica de base, sendo a mais restritiva a insuficiência cardíaca. Na 1.ª a 2.ª semana após o início do tratamento (1.ª semana em idosos) e após o aumento da dose. Se estável, de 3-4 semanas. Se creatinina sérica aumentar, monitorizar novamente em 2-3 semanas até estabilizar. Depois: 1-2 vezes por ano ou quando ocorram alterações do estado clínico do doente. No doente hipertenso, monitorizar estes parâmetros, dentro de 1 mês após início do tratamento.
	Para IECA: aumento do efeito hipoglicemiante com risco de hipoglicemia (mais provável nas primeiras semanas de tratamento combinado com antidiabéticos e em doentes com compromisso renal)	Glicemia capilar	✗	Em doentes tratados com antidiabéticos orais ou insulina, o controlo da glicemia deve ser rigorosamente monitorizado durante o 1.º mês de tratamento.
Sacubitril (em associação com valsartan)	Seleção de dose dependente de função renal e de níveis séricos de potássio	Potássio sérico Função renal (creatinina e ureia séricas)	✓	Na 1.ª-2.ª semana após o início do tratamento (1ª semana em idosos) e após incrementos de dose. Depois: 1-2 vezes por ano ou quando ocorram alterações do estado clínico do doente. Só pode ser iniciado 36 h após descontinuação de IECA.
	Seleção de dose inicial dependente de valores ALT/ AST Utilização contraindicada se compromisso hepático grave, cirrose biliar e colestase	Função hepática (ALT e AST)	✓	Periodicamente duas vezes por ano em doentes estáveis.
Antiarrítmicos (Amiodarona)	Associado a risco de hepatotoxicidade	Função hepática	✓	A cada 6 meses.
	Podem causar hipotiroidismo (até 22%) ou hipertiroidismo (até 10%)	Função tiroideia (TSH, T3 e T4)	✓	A cada 6 meses. Pode ser necessário manter avaliação até 12 meses após suspensão da amiodarona.
	Toma conjunta com diuréticos pode aumentar o risco de hipocaliemia	Potássio sérico	✓	A cada 6 meses.
Digoxina	A hipocaliemia, hipomagnesemia e hipercalemia podem aumentar a toxicidade	Eletrólitos séricos	✓	Periodicamente, conforme situação clínica.
	Fármaco com eliminação renal	Função renal (creatinina sérica)	✓	
	Em doentes com hipertiroidismo não controlado, observa-se resistência à digoxina	Função tiroideia (TSH, T3 e T4)	✓	A cada 1-3 meses, até normalizar.
	Margem terapêutica estreita	Nível sérico de digoxina	✗	Avalia-se quando há suspeita de sobredosagem aguda ou crónica ou quando se pretende aferir a adesão à terapêutica. Colheita pelo menos 6 horas após a última dose (idealmente 8-12 horas). Concentrações >2 ng/mL têm maior risco de toxicidade. Fatores que predispõem à toxicidade da digoxina: disfunção renal; toma conjunta com amiodarona; hipocaliemia e hipotiroidismo.

Legenda: GT=Grupo Terapêutico; F=Fármaco; ALT-Alanina Aminotransferase; AST- Aspartato Aminotransferase; IECA: Inibidores da enzima de conversão da angiotensina; ARA: Antagonistas dos recetores da angiotensina II.

**Sistema Cardiovascular:** avaliação inicial em todos os utentes com hipótese diagnóstica de hipertensão/outras condições cardiológicas dos seguintes parâmetros laboratoriais:

hemoglobina e/ou hematócrito; glicemia em jejum e hemoglobina glicada; perfil lipídico (colesterol total; colesterol HDL; colesterol LDL e triglicéridos); potássio e sódio séricos;

ácido úrico no sangue; testes de avaliação da função renal e hepática, e análise completa de urina.<sup>16-21</sup>

SISTEMA CARDIOVASCULAR - TABELA II <sup>10-18,20-22</sup>

GT ou F	Racional	Teste Laboratorial	Realizar antes de iniciar tratamento	Frequência do teste durante o tratamento
Diuréticos tiazídicos (indapamida, hidroclorotiazida, clortalidona) e diuréticos da ansa (furosemida)	Podem causar hipocaliemia, hiponatremia, hipomagnesemia e alcalose metabólica Relativamente ao cálcio: os diuréticos tiazídicos causam retenção e os diuréticos da ansa causam perda de cálcio	<b>Eletrólitos (potássio, sódio, magnésio, cálcio e bicarbonato)</b>	✓	Na 1.ª semana de tratamento e durante os primeiros meses. Depois, pelo menos anualmente. Repetir o potássio até 4 semanas, após o início do tratamento ou a cada incremento de dose.
	Podem causar hiperglicemia	<b>Hemoglobina glicada</b>	✓	Pelo menos uma vez por ano. Monitorizar periodicamente no doente diabético ou com suspeita de doença latente.
	Podem causar diminuição do fluxo sanguíneo renal e nefrite alérgica intersticial Os diuréticos tiazídicos são contraindicados na insuficiência renal grave	<b>Função renal (creatinina sérica e ureia sérica)</b>	✓	Frequentemente durante os primeiros meses e depois periodicamente (1 a 2 vezes por ano).
	Podem aumentar os níveis de ácido úrico.	<b>Ácido úrico</b>	✗	2 a 6 semanas após o início do tratamento e depois por rotina (quando médico assistente considerar pertinente).
Diuréticos da ansa	Podem aumentar o colesterol total e os triglicéridos	<b>Perfil lipídico</b>	✓	Pelo menos uma vez por ano. Monitorizar periodicamente no doente com dislipidemia ou em risco.
Estatinas	Podem causar elevação das transaminases (dose-dependente e assintomática)	<b>Função hepática (ALT e AST)</b>	✓	Ao 3.º mês; ao 12.º mês.
	Alterações da função renal podem condicionar ajustes de dose ou risco aumentado de toxicidade	<b>Função renal (creatinina sérica)</b>	✓	Periodicamente, ou quando ocorram alterações do estado clínico do doente.
	Pode causar miosite e rabdomiólise	<b>Creatina quinase</b>	✗	Se ocorrerem sintomas musculares (ex.: dor e fraqueza). Se toma conjunta com fibratos (por risco aumentado de miopatia).
	Para monitorização da eficácia	<b>Perfil lipídico</b>	✓	Avaliar 6 a 8 semanas após iniciar ou aumentar a dose.
	Doentes com alterações do metabolismo dos lípidos podem apresentar hipotireoidismo aparente que deve ser tratado antes de se iniciar tratamento com estatinas. O hipotireoidismo predispõe para a miopatia em doentes sob estatinas	<b>Função tiroideia (TSH)</b>	✓	
	Avaliação de risco cardiovascular e despiste de diabetes	<b>Hemoglobina glicada Glucose sérica (em jejum)</b>	✓	Repetir após 3 meses.
Fibratos: Gemfibrozil; Fenofibrato	Alterações da função renal podem condicionar ajustes de dose ou risco aumentado de toxicidade	<b>Função renal (creatinina sérica)</b>	✓	Anualmente, ou quando ocorram alterações do estado clínico do doente. Para o fenofibrato: durante os primeiros 3 meses e depois anualmente.
	Para monitorização da eficácia	<b>Perfil lipídico</b>	✓	Avaliar 3 meses após início e depois anualmente.
	Estão descritos aumentos das enzimas hepáticas, da bilirrubina e cálculos biliares	<b>Função hepática</b>	✓	A cada 3 meses no primeiro ano e depois anualmente.
	Pode causar miosite e rabdomiólise	<b>Creatina quinase</b>	✓	Periodicamente, se toma conjunta com estatinas (por risco aumentado de miopatia) ou se ocorrerem sintomas musculares (ex.: dor e fraqueza).
	Foi relatada (raramente) a ocorrência de anemia, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia e hipoplasia da medula óssea (Gemfibrozil)	<b>Hemograma completo</b>	✓	Gemfibrozil: Periodicamente durante os primeiros 12 meses de tratamento.

Legenda: GT=Grupo Terapêutico; F=Fármaco; Hemograma completo= hemograma com contagem diferencial dos leucócitos; ALT-Alanina Aminotransferase; AST- Aspartato Aminotransferase.

SISTEMA ENDÓCRINO - TABELA III <sup>10-18,23,24</sup>

GT ou F	Racional	Teste Laboratorial	Realizar antes de iniciar tratamento	Frequência do teste durante o tratamento
Pioglitazona	Associada a alguns casos (raros) de hepatite tóxica e falência hepática	Função hepática (ALT)	✓	Periodicamente (alguns especialistas recomendam avaliações entre 3-6 meses) ou em caso de sintomas de hepatotoxicidade.
Metformina	Pode causar deficiência de vitamina B12 e anemia megaloblástica	Hemoglobina, Hematócrito e Índice RDW	✓	Pelo menos uma vez por ano.
	A insuficiência renal pode causar acumulação da metformina e conduzir a acidose metabólica Contraindicada se ClCr<30mL/min	Função renal (creatinina sérica e medição da taxa de filtração glomerular)	✓	Pelo menos uma vez por ano. Nas marcas comerciais aprovadas no Canadá recomenda-se avaliações a cada 6 meses. Nos idosos optar por vigilância semestral ou quando ocorram alterações do estado clínico do doente.
aGLP-1 (Liraglutido, Semaglutido, Dulaglutido)	Alguns aGLP-1 requerem ajustes de dose à função renal (não aplicável a liraglutido, dulaglutido e semaglutido)  Efeitos secundários mais frequentes: náuseas, vômitos e diarreia (se intensos podem conduzir a lesão renal aguda por desidratação)	Função renal (creatinina sérica e medição da taxa de filtração glomerular)	✓	Pelo menos uma vez por ano ou quando ocorram alterações do estado clínico do doente. Monitorizar quando ocorram alterações de dose.
Inibidores do SGLT2 (ex.: dapagliflozina e empagliflozina)	A taxa de filtração glomerular pode condicionar ajustes de dose de inibidores do SGLT2 A eficácia dos inibidores pode diminuir em doentes com taxa de filtração glomerular mais baixa	Função renal (creatinina sérica e medição da taxa de filtração glomerular)	✓	Pelo menos uma vez por ano ou quando ocorram alterações do estado clínico do doente.
	Devido ao seu mecanismo de ação, podem aumentar a diurese, o que pode originar uma diminuição na tensão arterial ou agravamento de depleção de volume, em caso de situação aguda (ex.: doença gastrointestinal)	Potássio e sódio sérico, Hemograma	X	Quando ocorram alterações do estado clínico do doente, em que se observa depleção de volume.
	Em concordância com mecanismo de ação	Exame sumário de urina	X	Doentes tratados com inibidores do SGLT2 apresentam testes positivos para a glucose na sua urina. Os resultados devem ser interpretados cuidadosamente.
	Foram notificados casos raros de cetoacidose diabética, incluindo casos apresentando risco de vida e fatais, em doentes tratados com inibidores SGLT2	Corpos cetônicos (sangue e urina)	X	Se suspeita de cetoacidose diabética e mesmo se os níveis de glucose no sangue se encontram normais ou apenas ligeiramente aumentados (<250 mg/dL).
I-DPP4 (ex.: sitagliptina, vildagliptina, linagliptina)	A taxa de filtração glomerular pode condicionar ajustes de dose dos inibidores DPP4 (não aplicável à linagliptina)	Função renal (creatinina sérica e medição da taxa de filtração glomerular)	✓	Pelo menos uma vez por ano ou quando ocorram alterações do estado clínico do doente. Alguns autores recomendam monitorização semestral.
	Início do tratamento de vildagliptina dependente dos valores de ALT/ AST Descritos casos de hepatotoxicidade, incluindo hepatite (pode ser necessário interromper o tratamento)	Função hepática (ALT e AST)	✓	No primeiro ano de 3 em 3 meses e depois anualmente.
Sulfonilureias (ex.: gliclazida)	A insuficiência renal aumenta o risco de hipoglicemias	Função renal (creatinina sérica e medição da taxa de filtração glomerular)	✓	Pelo menos uma vez por ano ou quando ocorram alterações do estado clínico do doente.
	A insuficiência hepática grave aumenta o risco de hipoglicemias	Função hepática	✓	Monitorizar quando ocorram alterações de dose.

Legenda: GT=Grupo Terapêutico; F=Fármaco; ClCr- Clearance creatinina; ALT-Alanina Aminotransferase; AST- Aspartato Aminotransferase; Índice RDW: Red Cell Distribution Width, aGLP-1: Análogos do péptido-1 semelhante ao glucagon; Inibidores do SGLT2: Inibidores do co-transportador de sódio e glucose 2; I-DPP4: Inibidores da dipeptidil peptidase 4.

**Sistema Endócrino:** avaliação inicial em todos os utentes com hipótese diagnóstica de diabetes tipo II: peso, hemoglobina e/ou hematócrito; glicemia em jejum e hemoglobina glicada; perfil lipídico (colesterol total; colesterol HDL; colesterol LDL e triglicéridos); potássio e sódio séricos; ácido úrico no sangue; testes de

avaliação da função renal e hepática e análise completa de urina. A hemoglobina glicada e o peso devem ser controlados 3-6 meses após instituição da terapêutica, para monitorização da eficácia. A creatinina sérica e a microalbuminúria devem ser avaliadas anualmente. A taxa de filtração glomerular deve ser estimada

pelas fórmulas recomendadas. Na presença de doença renal crónica há que ter especial atenção com os fármacos prescritos. A auto-monitorização da glicemia é outra estratégia de monitorização da adesão à terapêutica e de minimização de riscos associados aos antidiabéticos.<sup>16-18,23,24</sup>

ANTICOAGULANTES - TABELA IV <sup>10-18,25,26</sup>

GT ou F	Racional	Teste Laboratorial	Realizar antes de iniciar tratamento	Frequência do teste durante o tratamento
Varfarina	Margem terapêutica estreita com diferenças de metabolismo interindividuais ou Switch terapêutico de/para DOAC ou Suspeita de sobredosagem	INR	X	No início do tratamento, diariamente, até estabilização no intervalo terapêutico. Uma vez no intervalo terapêutico, bissemanal/ semanalmente durante várias semanas. Quando estável, a cada 4-12 semanas. Em doentes com insuficiência cardíaca congestiva pode ser necessário aumentar a frequência de monitorização. Aumentar a frequência após qualquer ajuste de dose e introdução/ retirada de medicamentos e até estabilizar. Aumentar a monitorização: após a alta hospitalar; se for adicionado outro medicamento que interaja com a varfarina; se outro medicamento for descontinuado ou tomado esporadicamente, ou se a marca comercial da varfarina for alterada.
	Alguns genótipos podem necessitar de doses mais baixas e monitorizações com maior frequência	Genótipos CYP2C9 e VKORC1	✓	
	Podem causar anemia e trombocitopenia. Podem aumentar o risco de hemorragia.	Hemograma	✓	Periodicamente, ou quando ocorram alterações do estado clínico do doente.
	Conhecer valores basais previamente ao início do anticoagulante ou suspeita de sobredosagem	Tempo de protrombina Tempo de tromboplastina parcial ativada (APTT)	✓	
	Em indivíduos com doença hepática ou em risco aumentado de sobredosagem	Função hepática	✓	Pode ser necessária uma monitorização do INR mais frequente (ex.: a cada 1-2 semanas).
	Em indivíduos com doença renal ou em risco aumentado de sobredosagem	Função renal (creatinina e ureia séricas)	✓	Pode ser necessária uma monitorização do INR mais frequente (ex.: a cada 1-2 semanas) em caso de insuficiência renal. Optar pela avaliação da <i>clearance</i> da creatinina estimada (fórmula <i>Cockcroft-Gault</i> ).
	Em indivíduos com hiper ou hipotireoidismo, podem ocorrer alterações do estado da coagulação	Função tiroideia (TSH, T3 e T4)	✓	
Anticoagulantes orais diretos (DOAC)	Podem causar anemia e trombocitopenia e aumentar o risco de hemorragia.	Hemograma	✓	Anualmente, ou quando ocorram alterações do estado clínico do doente.
	Conhecer valores basais previamente ao início do DOAC	Tempo de protrombina Tempo de tromboplastina parcial ativada (APTT)	✓	Estes testes NÃO são recomendados para avaliar os efeitos farmacodinâmicos dos DOAC. Em casos de suspeita de sobredosagem, em utentes que recorram aos serviços de urgência ou previamente a uma cirurgia, recomenda-se a avaliação do estado de anticoagulação.
	Switch terapêutico de/para antagonistas da vitamina K	INR	X	A determinação do INR não é uma medida adequada para determinar a atividade anticoagulante dos DOAC. A sua utilização deve restringir-se a assegurar uma anticoagulação adequada, minimizando ao mesmo tempo o risco de hemorragia durante a transição de terapêutica.
	Podem conduzir a elevação das enzimas hepáticas. Encontram-se contraindicados em doentes com compromisso hepático grave	Função hepática (ALT, AST e bilirrubina total)	✓	Periodicamente, ou quando ocorram alterações do estado clínico do doente.
	Necessário ajustar a dose à função renal.	Clearance da creatinina estimada (fórmula <i>Cockcroft-Gault</i> )	✓	Anualmente, ou quando ocorram alterações do estado clínico do doente. A frequência de monitorização deve aumentar em doentes com compromisso renal ou idosos (>75 anos).
	Em caso de sobredosagem ou cirurgia de emergência, para ajudar nas decisões clínicas.	Estudos anti-Factor Xa	X	Em emergência (para apixabano, rivaroxabano e edoxabano).
dTT e ECA		X	Em emergência (para dabigatran).	

Legenda: GT=Grupo Terapêutico; F=Fármaco; INR-*International Normalized Ratio*; ALT-Alanina Aminotransferase; AST- Aspartato Aminotransferase; dTT: *dilute thrombin time*; ECA: *chromogenic ecarin assay*; DOAC-anticoagulantes orais diretos.

**Anticoagulantes orais:** para todos os novos doentes avaliar parâmetros antropométricos (o peso pode influenciar a dose preconizada, tal como a pressão arterial, porque os doentes com hipertensão grave ou mal controlada

apresentam maior risco de hemorragia). Os doentes devem ser monitorizados relativamente a sinais de perdas hemáticas, anemia ou eventos tromboembólicos. O tratamento deve ser imediatamente descontinuado se ocorrer

hemorragia grave. A avaliação da adesão à terapêutica e a revisão dos restantes medicamentos, incluindo os medicamentos não sujeitos a receita médica, devem ser realizadas regularmente.<sup>16-18,25,26</sup>

SISTEMA NERVOSO CENTRAL - TABELA V <sup>10-18,27-29</sup>

GT ou F	Racional	Teste Laboratorial	Realizar antes de iniciar tratamento	Frequência do teste durante o tratamento
Antipsicóticos Atípicos ♦	Risco aumentado de hiperglicemia e de diabetes	Glicemia (em jejum)	✓	1 mês após o início (clozapina e olanzapina); entre 4-6 meses após o início (outros) e anualmente. Em doentes com alto risco de diabetes, aumentar a frequência de monitorização da glicemia; monitorizar regularmente em diabéticos.
	Podem aumentar o colesterol (total e LDL) e os triglicéridos	Perfil lipídico	✓	Clozapina e olanzapina: a cada 3 meses (no 1.º ano de tratamento) e depois anualmente. Outros antipsicóticos: aos 3 meses após início e depois anualmente. Repetir a cada 6 meses se colesterol LDL>130mg/dL.
	Podem causar leucopenia e agranulocitose	Monitorização das contagens leucocitárias e da contagem absoluta de neutrófilos (CAN)	✓	Clozapina: semanalmente durante as primeiras 18 semanas. Depois, em intervalos de 4 semanas. A monitorização deve continuar 4 semanas após a completa interrupção ou até ter ocorrido recuperação hematológica.
Lítio ♦♦	Pode causar hipotireoidismo	Função tiroideia	✓	De 6 em 6 meses.
	Pode causar leucocitose	Hemograma completo*	✓	Se existirem sintomas suspeitos.
	Evitar em doentes desidratados ou com depleção de sódio	Eletrólitos séricos**	✓	De 6 em 6 meses ou se aparecerem sintomas suspeitos. Cálcio (anualmente).
	A função renal pode afetar os valores séricos de lítio e vice-versa	Função renal	✓	De 6 em 6 meses ou se aparecerem sintomas suspeitos. Se função renal alterada, iniciar monitorização dos níveis séricos para ajuste de dose.
	Margem terapêutica estreita	Nível sérico de lítio	X	Monitorização dos níveis séricos: Semanalmente, após início do tratamento; após qualquer mudança de dose e até níveis séricos estabilizarem. Após estabilização, a cada 3 meses. Avaliar antes de mudar de marca comercial ou se doente estiver em tratamento concomitante com fármacos que alteram os níveis séricos do lítio. Para avaliar os níveis de lítio, colher sangue 12 h após a administração do medicamento. Margem terapêutica é entre 0,4-1,0 mmol/L (variável por doente).

Legenda: GT=Grupo Terapêutico; F=Fármaco.

♦ Alguns fármacos requerem ajuste de dose ou suspensão em caso de disfunção renal ou hepática.

♦♦ Há recomendações que referem a monitorização do perfil lipídico e da HbA1c, 12 meses após início do tratamento.

\*Hemograma completo= hemograma com contagem diferencial dos leucócitos; \*\*Para manter um equilíbrio eletrolítico estável, recomenda-se precaução relativamente à dieta e ingestão de líquidos.

**Sistema Nervoso Central:** As recomendações descritas na Tabela V referentes aos antipsicóticos atípicos (clozapina, aripiprazol, olanzapina, paliperidona, quetiapina e ris-

peridona) aplicam-se à maioria dos doentes em tratamento com estes fármacos. Contudo, devem ser sempre individualizadas a cada doente, designadamente naqueles com

risco aumentado de problemas cardíacos e que requerem monitorizações mais frequentes.<sup>10,16,27,28</sup>

SISTEMA NERVOSO CENTRAL - TABELA VI <sup>10-18,30</sup>

GT ou F	Racional	Teste Laboratorial	Realizar antes de iniciar tratamento	Frequência do teste durante o tratamento
Anticonvulsivantes	Alguns fármacos estão associados a danos hepáticos	Função hepática	✓	Monitorização por rotina referida para carbamazepina (anual); felbamato (a cada 2 semanas); fenitoína; valproato (periodicamente nos primeiros 6 meses). A maioria dos anticonvulsivantes requer ajustes de dose na disfunção hepática.
	Podem causar supressão da medula óssea	Hemograma completo*	✓	<b>Carbamazepina:</b> mensalmente durante 2-3 meses. Depois, pelo menos, a cada 2 anos. ** <b>Felbamato:</b> a cada 2 semanas e durante um período significativo após suspensão do fármaco. <b>Fenitoína:</b> frequentemente durante o tratamento. <b>Valproato:</b> antes de uma cirurgia programada.
	Podem causar disfunção renal	Função renal	✓	Monitorização por rotina referida para carbamazepina (anual). A maioria dos anticonvulsivantes requer ajustes de dose na disfunção renal.
	A presença de um alelo específico está associada a reações adversas cutâneas graves	Alelo HLA-B* 1502	✓	<b>Carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína:</b> monitorização em doentes de alto risco (com origem em algumas zonas da Ásia).

SISTEMA NERVOSO CENTRAL - TABELA VI <sup>10-18,30</sup> (continuação)

GT ou F	Racional	Teste Laboratorial	Realizar antes de iniciar tratamento	Frequência do teste durante o tratamento
Anticonvulsivantes	Podem causar trombocitopenia	Contagem de plaquetas e testes de coagulação	✓	Valproato: periodicamente e antes de uma cirurgia programada.
	Podem causar hiperamoniémia	Níveis de amónia	✗	Valproato: em caso de letargia, vômito, alteração do estado mental e hipotermia. Topiramato: se ocorrerem sintomas de encefalopatia.
	Podem causar acidose metabólica	Bicarbonato sérico	✓	Topiramato: periodicamente.
	Podem diminuir os níveis de T4	Função tiroideia	✓	Oxcarbazepina: Considerar a avaliação da função tiroideia (frequência não especificada).
	Podem causar hiponatremia	Sódio sérico	✓	Oxcarbazepina: Considerar monitorização periódica, se ocorrerem sintomas de hiponatremia. Em doentes em tratamento com diuréticos considerar avaliação periódica, se surgirem sintomas. Carbamazepina: pode ocorrer hiponatremia. Em doenças renais pré-existentes associadas a baixo teor de sódio, ou em doentes tratados concomitantemente com medicamentos que reduzem o sódio (ex.: diuréticos), avaliar antes do início do tratamento. Posteriormente, analisar após 2 semanas e, em seguida, em intervalos mensais durante os primeiros 3 meses do tratamento ou conforme necessidade clínica. Estes fatores de risco são especialmente relevantes para doentes idosos. Se for observada hiponatremia, uma contramedida importante é a redução da ingestão de água, se "cl clinicamente indicado".
Margem terapêutica estreita	Nível sérico do anticonvulsivante	✗	A monitorização dos níveis séricos está recomendada nas seguintes situações: -Suspeita de não adesão à terapêutica prescrita; -Suspeita de toxicidade; -Ajuste da dose de fenitoína; -Gestão de interações farmacocinéticas; -Doenças ou alterações fisiológicas (ex.: insuficiência renal, gravidez); -Mudança na forma de administração (ex.: com ou sem alimentos) que é relevante no caso do valproato; -Má absorção potencial (fenitoína, carbamazepina); -Troca de forma farmacêutica (fenitoína, valproato); -Troca de marca comercial (fenitoína).	

Legenda: GT=Grupo Terapêutico; F=Fármaco.

\*Hemograma completo = hemograma com contagem diferencial dos leucócitos

\*\*Informação discrepante entre fontes. Há autores que referem não existir evidência comprovada para monitorizar a função hepática, renal e hemograma em doentes tratados com carbamazepina.

## DISCUSSÃO

Este estudo é limitado por diversos fatores designadamente, a escassez de normas publicadas nesta área e a inexistência de estudos científicos que comprovem a evidência da medição dos parâmetros laboratoriais (e respetiva periodicidade) para efeitos de monitorização eficiente do tratamento farmacológico.

Os resultados apresentados aplicam-se a adultos. Destaca-se também que, em determinadas situações, os sinais ou sintomas podem indiciar melhor alguns efeitos adversos do medicamento do que os resultados dos testes laboratoriais.<sup>10</sup> Salienta-se ainda que a prescrição de fármacos a doentes com função renal reduzida, idosos ou doentes com valores de peso corporal extremos deve ser efetuada com a máxima precaução. Para reduzir o risco de toxicidade, deve ser estimada a *clearance* da creatinina, para aferir com rigor o nível da função renal do doente. O conhecimento deste parâmetro ajuda na decisão de suspender a prescrição do fármaco, ou quando é necessário ajustar a sua dosagem (geralmente através da redu-

ção da dose e/ou alargamento do intervalo de administração).<sup>31,32</sup>

Para garantir o bom uso da informação selecionada e a sua aplicabilidade clínica, importa referir que o farmacêutico deverá saber interpretar os resultados de exames laboratoriais, de forma a identificar as causas de resultados anormais ou os fatores que possam interferir nos resultados laboratoriais obtidos.<sup>8</sup>

Para melhorar a qualidade da prestação de cuidados de saúde, impõe-se cruzar os dados relativos à terapêutica farmacológica dos doentes com os referentes à monitorização laboratorial recomendada para esse tratamento.<sup>6</sup> Para tal, os prestadores de cuidados de saúde devem desempenhar um papel relevante no desenvolvimento de programas informáticos associados a alarmes digitais, de forma a apoiar os profissionais de saúde nas suas decisões e a permitir uma redução eficiente dos erros médicos.<sup>3,33,34</sup>

## CONCLUSÃO

Tendo por base os estudos difundidos na literatura médica atual, sistematizou-se, para um

grupo de fármacos vulgarmente utilizados na prática clínica, um conjunto de recomendações relevantes relacionadas com a necessidade de monitorizar, na frequência adequada, determinados parâmetros laboratoriais. A sistematização da informação nesta perspetiva visa reduzir a variabilidade interindividual do ato de validação e aferir com maior rigor a eficácia e/ou toxicidade dos tratamentos. Todavia, impõe-se projetar e desenvolver ferramentas informáticas neste âmbito para melhorar a eficiência de todo o processo, dada a sua complexidade.

JOANA AMARAL  
Farmacêutica especialista em  
Farmácia Hospitalar

Hospital São Francisco Xavier - UNIDADE LOCAL DE SAÚDE LISBOA OCIDENTAL, E.P.E.

ANA PARÓLA  
Farmacêutica especialista em  
Farmácia Hospitalar

Hospital Egas Moniz - UNIDADE LOCAL DE SAÚDE LISBOA OCIDENTAL, E.P.E.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bates DW, Singh H. Two Decades Since To Err Is Human: An Assessment Of Progress And Emerging Priorities In Patient Safety. *Health Aff (Millwood)*. 2018 Nov;37(11):1736-1743. doi: 10.1377/hlthaff.2018.0738.
2. Stelfox HT, Palmisani S, Scurlock C, Orav EJ, Bates DW. The "To Err is Human" report and the patient safety literature. *Qual Saf Health Care*. 2006 Jun;15(3):174-8. doi: 10.1136/qshc.2006.017947.
3. Fischer SH, Tjia J, Reed G, Peterson D, Gurwitz JH, Field TS. Factors associated with ordering laboratory monitoring of high-risk medications. *J Gen Intern Med*. 2014 Dec; 29(12): 1589-98. doi: 10.1007/s11606-014-2907-9.
4. Global Patient Safety Action Plan 2021-2030. Towards eliminating avoidable harm in health care, World Health Organization. 2021.
5. Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Medication errors: an overview for clinicians. *Mayo Clin Proc*. 2014 Aug;89(8):1116-25. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.05.007.
6. Raebel MA, Lyons EE, Andrade SE, Chan KA, Chester EA, Davis RL, Ellis JL, Feldstein A, Gunter MJ, Lafata JE, Long CL, Magid DJ, Selby JV, Simon SR, Platt R. Laboratory monitoring of drugs at initiation of therapy in ambulatory care. *J Gen Intern Med*. 2005 Dec; 20(12): 1120-6. doi: 10.1111/j.1525-1497.2005.0257x.
7. Validación farmacéutica de la prescripción del paciente oncohematológico. Grupo de Farmacia Oncológica de la SEFH (GEDEF0), 2018 [accedido a 19-10-2023]. Disponível em: [https://grupodetrabajo.sefh.es/gedef0/imagenes/stories/documentos/2016/gedef0\\_validacion\\_farmacéutica\\_prescripcion\\_version\\_impresion.pdf](https://grupodetrabajo.sefh.es/gedef0/imagenes/stories/documentos/2016/gedef0_validacion_farmacéutica_prescripcion_version_impresion.pdf)
8. LeBlanc JM, Cameron-Coffill K, Symes JL, Kane-Gill S, Duplisea K, Mowatt J. Implementation and Assessment of a Pharmacy Educational Program Concerning Laboratory Monitoring for Medications. *Can J Hosp Pharm*. 2017 Jan-Feb;70(1):19-26. doi: 10.4212/cjhp.v70i11625.
9. Schroeder LF, Guarner J, Amukele TK. Essential Diagnostics for the Use of World Health Organization Essential Medicines. *Clin Chem*. 2018 Aug;64(8):1148-1157. doi: 10.1373/clinchem.2017.275339.
10. Recommended lab monitoring for common medications. Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter 2010 [accedido a 12-08-2023];26(7):260704. Disponível em: <http://www.mysccg.com/generalDocuments/Lab%20Work%20Pharmacist%20Letter.pdf>
11. Suggested Guidance on Monitoring Drugs in Primary Care. Arden and Greater East Midlands Commissioning Support Unit. Approved March 2019, Review March 2021 [accedido a 12-08-2023]. Disponível em: <https://gp-training.hee.nhs.uk/cornwall/wp-content/uploads/sites/86/2021/04/Drug-monitoring.pdf>
12. Tees Primary Care Drug Monitoring Recommendations. South Tees Clinical Commissioning Group. Approved October 2018, Review May 2020 [accedido a 12-08-2023]. Disponível em: [https://medicines.necsu.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/01/TEES-drug-monitoring-recommendations\\_v3.2.pdf](https://medicines.necsu.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/01/TEES-drug-monitoring-recommendations_v3.2.pdf)
13. Drug Monitoring Recommendations. Sunderland Clinical Commissioning Group. Approved February 2017, Review February 2019 [accedido a 12-08-2023]. Disponível em: <https://www.sunderlandccg.nhs.uk/wp-content/uploads/2015/04/Drug-Monitoring-Recommendations-Draft-v0.2.pdf>
14. Medicines monitoring. Specialist Pharmacy Service. 2023 [accedido a 12-08-2023]. Disponível em: <https://www.sps.nhs.uk/home/tools/drug-monitoring/>
15. Wood S. Safer prescribing and monitoring of high-risk medicines. *Prescriber*. April 2020 [accedido a 19-10-2023]. Disponível em: <https://wchh.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/psb.1834>
16. BNF 84 (British National Formulary). September 2022. London, BMJ Group and Pharmaceutical Press.
17. Monografias de fármacos na base de dados UpToDate®. Disponível em: <https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/updatodate>
18. Resumos das Características do Medicamento (vários) acedidos através da base de dados de medicamentos Infomed (INFARMED). Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>
19. Factsheet Sacubitril valsartan (Entresto®) for chronic heart failure with reduced ejection fraction. V1.1. Update produced by: JFC support. Ratified by NCL Joint Formulary Committee: August 2019 [accedido a 08-11-2023]. Disponível em: [https://www.ncl-mon.nhs.uk/wp-content/uploads/interface\\_prescribing/FS\\_Sacubitril\\_valsartan.pdf](https://www.ncl-mon.nhs.uk/wp-content/uploads/interface_prescribing/FS_Sacubitril_valsartan.pdf)
20. Wiklund O, Pirazzi C, Romeo S. Monitoring of lipids, enzymes, and creatine kinase in patients on lipid-lowering drug therapy. *Curr Cardiol Rep*. 2013 Sep;15(9):397. doi: 10.1007/s11886-013-0397-8.
21. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Hauesuev K, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbüchel H; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018 Apr 21;39(16):1330-1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.
22. Carey P, Junejo S, Norton M. SLiMS South of Tyne Lipid Modification Strategy. Sunderland. Clinical Commissioning Group. Approved: April 2016; Review: April 2018 [accedido a 22-01-2024]. Disponível em: <https://dokumentips/documents/slims-3-slims-2016-slims-guideline-2015-1-full-formal-risk-assessment-use.html?page=4>
23. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes-2023 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2022 Winter;41(1):4-31. doi: 10.2337/cd23-as01. Epub 2022 Dec 12. Erratum in: *Clin Diabetes*. 2023 Spring;41(2):328.
24. Duarte R, Melo M, Nunes JS, Melo PC, Raposo JF, Carvalho D, pelo Grupo de Trabalho para as Recomendações. Nacionais da SPD sobre a Terapêutica da Diabetes Tipo 2. Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2018; 13(4): 154-180.
25. Tripodi A, Ageno W, Ciaccio M, Legnani C, Lippi G, Manotti C, Marcucci R, Moia M, Morelli B, Poli D, Steffan A, Testa S. Position Paper on laboratory testing for patients on direct oral anticoagulants. A Consensus Document from the SISET, FCSA, SIBioC and SIPMeL. *Blood Transfus*. 2018 Sep; 16(5): 462-470. doi: 10.2450/2017.0124-17.
26. Medicines Optimisation Team, Sunderland. Clinical Commissioning Group. Guideline for the Use of Anticoagulants in Atrial Fibrillation (CV1), Version 4. South Tyneside & Sunderland Area Prescribing Committee. Published on: Dec 2021; Review date: Dec 2024 [accedido a 22-01-2024]. Disponível em: <https://nenc-sunderland.icb.nhs.uk/wp-content/uploads/2022/02/CV1-Guideline-for-the-use-of-Anticoagulants-in-AF-v4.pdf?x10243>
27. Psychotropic Monitoring Inpatient Guidelines. Texas. Health and Human Service. Updated 07/2023 Adapted from HHSC PEFC MUE Audit Criteria [accedido a 08-11-2023]. Disponível em: <https://www.hhs.texas.gov/sites/default/files/documents/doing-business-with-hhs/provider-portal/facilities-regulation/psychiatric/psychotropic-monitoring-guidelines.pdf>
28. Antipsychotic Drugs – Prescribing & Monitoring in Adults Information for Primary Care. Sunderland CCG Medicines Optimisation & Guidelines Group – Information Leaflet for Primary Care. Review date: October 2018 [accedido a 08-11-2023]. Disponível em: <https://www.sunderlandccg.nhs.uk/wp-content/uploads/2016/12/Antipsychotic-leaflet-for-primary-care-Sunderland-CCG-Oct16.pdf>
29. Lithium. Shared Care Guideline (Amber). NHS Sunderland. Clinical Commissioning Group. Review date: March 2018. Disponível em: <https://sunderlandccg.nhs.uk/wp-content/uploads/2016/06/SunderlandXC-CGXLithiumXSharedXCareXGuideline.pdf>
30. Büyükgöl H, Güneş M. The Effects of Antiepileptic Medications on Lipid Profile, Thyroid Panel, and Vitamin Level. *Cureus*. 2020 Oct 17; 12(10): e11005. doi: 10.7759/cureus.11005.
31. Azhar A, Hussain K, Majid A. Drug management in patients with reduced kidney function. *Prescriber*. Feb 2019; 30: 18-22. <https://doi.org/10.1002/psb.1738>
32. Prevenció de errors de medicació en pacients com insuficiència renal. Boletín de Prevenció de Errores de Medicación de Cataluña. 2022 [accedido a 08-11-2023]; 20(1): 1-9. Disponível em: [https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/7945/butll\\_prev\\_errors\\_medicacio\\_catalunya\\_2022\\_20\\_01\\_cas.pdf?sequence=2&isAllowed=y](https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/7945/butll_prev_errors_medicacio_catalunya_2022_20_01_cas.pdf?sequence=2&isAllowed=y)
33. Ambasta A, Pancic S, Wong BM, Lee T, McCaughey D, Ma IWY. Expert Recommendations on Frequency of Utilization of Common Laboratory Tests in Medical Inpatients: a Canadian Consensus Study. *J Gen Intern Med*. 2019 Dec; 34(12): 2786-2795. doi: 10.1007/s11606-019-05196-z.
34. Raebel MA, Lyons EE, Chester EA, Bodily MA, Kelleher JA, Long CL, et al. Improving Laboratory Monitoring at Initiation of Drug Therapy in Ambulatory Care: A Randomized Trial. *Arch Intern Med*. 2005; 165(20): 2395-2401. doi:10.1001/archinte.165.20.2395

## FICHA TÉCNICA

Publicação trimestral de distribuição gratuita da Ordem dos Farmacêuticos. Diretor: Helder Mota Filipe. Conselho Editorial: Ana Paula Mendes (editora); Ana Cabral; Aurora Simão; Francisco Batel Marques; Joana Amaral; João Gonçalves; J.A. Aranda da Silva; Manuel Morgado; Rita Oliveira; Rute Varela e Teresa Soares. Os artigos assinados são da responsabilidade dos respetivos autores.

Morada: Rua da Sociedade Farmacêutica n.º 18 – 1169-075 Lisboa – WWW.ORDEMARMACEUTICOS.PT. ISSN: 2184-9072