

**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA INTEGRADA MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE**

**GABRIEL CHIOMENTO DA MOTTA**

**O PAPEL DA VIA DE ADMINISTRAÇÃO DE NIMODIPINO EM DESFECHOS DE  
PACIENTES COM HEMORRAGIA SUBARACNÓIDEA ANEURISMÁTICA - UM ESTUDO  
DE COORTE RETROSPECTIVO**

**Orientadora: Ma. Lidia Einsfeld  
Co-orientadora: Ma. Vanelise Zortea**

**Porto Alegre  
2023**

**GABRIEL CHIOMENTO DA MOTTA**

**O PAPEL DA VIA DE ADMINISTRAÇÃO DE NIMODIPINO EM DESFECHOS DE  
PACIENTES COM HEMORRAGIA SUBARACNOÍDEA ANEURISMÁTICA - UM  
ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVO**

Trabalho de conclusão de residência desenvolvido como requisito parcial para obtenção do título de especialista no Programa de Residência Integrada Multiprofissional - Adulto Crítico no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.  
Orientadora: Ma. Lidia Einsfeld.  
Co-orientadora: Ma. Vanelise Zortea.

Porto Alegre  
2023

### CIP - Catalogação na Publicação

Motta, Gabriel Chiomento da  
O PAPEL DA VIA DE ADMINISTRAÇÃO DE NIMODIPINO EM  
DESFECHOS DE PACIENTES COM HEMORRAGIA SUBARACNOÍDEA  
ANEURISMÁTICA - UM ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVO /  
Gabriel Chiomento da Motta. -- 2023.

35 f.

Orientador: Lídia Einsfeld.

Coorientador: Vanelise Zortea.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de  
Clínicas de Porto Alegre, PROGRAMA DE RESIDÊNCIA  
INTEGRADA MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE, Porto Alegre,  
BR-RS, 2023.

1. Hemorragia subaracnoideia. 2. Nimodipino. 3.  
Vias de Administração de Medicamentos. 4. Nutrição  
enteral. I. Einsfeld, Lídia, orient. II. Zortea,  
Vanelise, coorient. III. Título.

## Agradecimentos

Agradeço primeiramente a pessoa que fundou o alicerce de toda minha formação escolar e acadêmica: a minha mãe, Rosa Helena Chiomento. Admito que sem essa professora em casa, eu não teria realizado nem um décimo do que fiz nessa vida. Aproveitando que citei professoras, menciono também Miguelina Terezinha Rambor (minha tia-avó) e Laura Otilia Rambor da Motta (minha avó), pois eram as professoras que traziam cuidado e ensino enquanto meus pais trabalhavam. Sem essa tríade de pessoas que ensinaram tanto a tantos, certamente seria muito menos do que sou hoje.

Muitos comentam que a residência é uma graduação em 2 anos, outros falam que a residência é uma vida. Admito que se a residência foi minha vida nesse período, ela me presenteou com uma família aumentada que são meus colegas de equipe multiprofissional: Fonoaudióloga Alissa, Nutricionista Camila, Fisioterapeuta Gabriel, Enfermeira Nicole, Assistente Social Noemi e Psicólogo Otávio. Esse trabalho e a residência foram enriquecidos com nossas trocas e construções coletivas de conhecimento. Por isso, eu agradeço imensamente aos meus colegas e de forma especial a Alissa, Otávio e Camila pela constância na companhia e pelos descansos após o almoço complementados com doces e café para aguentar trabalhar mais um pouco.

Agradeço à minha orientadora Lídia Einsfeld que entrou comigo nesse trabalho, me orientou de forma primorosa, sempre muito otimista com nossos resultados e que me aceitou, mesmo com as diversas alterações de tema, agradeço também a minha co-orientadora e preceptora da residência Vanelise Zortea por todo apoio, discussões e tranquilidade transmitida no processo, certamente é uma farmacêutica ímpar. Meus sinceros agradecimentos a Janaína Gonzatti pelo apoio na construção, validação e avaliação de dados das *queries*, pois nunca mais serei o mesmo depois das planilhas dinâmicas. Meu obrigado especial a Daniel Mendes da Silva, meu outro preceptor na residência que muito agregou com conhecimentos técnicos e muitos ensinamentos emocionais e humanos, um farmacêutico professor extremamente sensível, paciente e generoso com seus mentorandos.

Agradeço a amigos, família (de sangue ou não) e todas as pessoas de quem a residência e o trabalho de conclusão de residência acabaram por me afastar temporariamente. Certamente entendem meus motivos e voltaremos a nos ver assim que possível. É por essa certeza e pelas amizades presentes, mesmo que a distância, que eu agradeço.

Por fim, gostaria de agradecer às instituições que possibilitaram que esse trabalho ocorresse: ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a Universidade Federal do Rio Grande do Sul, a Consultoria em Bioestatística, ao corpo docente e profissional do Programa Adulto Crítico e ao Ministério da educação. Sem esses agentes, atuando em conjunto para construir uma política pública do SUS, não haveria possibilidade de construir esse trabalho e adquirir toda a bagagem que me foi transmitida.

## Resumo

A Hemorragia Subaracnóidea aneurismática (HSA) é uma condição clínica definida pelo preenchimento do espaço subaracnóideo por sangue, causado pelo rompimento de um aneurisma no cérebro. Uma doença que frequentemente culmina com a vasoconstrição (vasoespasm) graças à ação do sangue e seus componentes sobre os vasos, levando à isquemia cerebral e potencialmente ao óbito. O principal tratamento farmacológico para a HSA é o uso de nimodipino, mas seu uso via sonda nasoenteral pode afetar a absorção e o efeito do tratamento. Com isso, justifica-se produzir este trabalho com objetivo de avaliar o papel da via de administração oral ou sonda nasoenteral de Nimodipino no desfecho de vasoespasm (em 7 e 21 dias) em pacientes internados com hemorragia subaracnóidea aneurismática (HSA), além de analisar a incidência do desfecho mortalidade. O estudo tem delineamento de coorte retrospectiva, com dados coletados em um hospital terciário do sul do Brasil. O período analisado foi janeiro de 2019 e janeiro de 2023. Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, com diagnóstico de HSA e que realizaram, no mínimo, 7 dias de tratamento com nimodipino internados. Como principal resultado foi identificado potencial impacto da via de administração (sonda nasoenteral) no aumento da incidência corrigida de vasoespasm em 7 dias (RR=2,35; IC 95%: 1,01 - 5,46), em 21 dias (RR=2,40; IC 95%: 1,05 - 5,46) e também como fator possível para aumento de mortalidade (RR=5,74; IC 95%: 2,10 - 15,65). Esse é primeiro estudo dessa natureza, no contexto brasileiro ou latinoamericano, em que se comprova com dados de desfechos clínicos o impacto da via de administração de nimodipino no desfecho de vasoespasm e mortalidade em pacientes com HSA. Os achados indicam fatores a serem considerados na prática clínica para desfechos de pacientes e demonstram a necessidade de estudos que correlacionam farmacocinética e os desfechos para concluir a questão.

**Palavras-chave:** Hemorragia subaracnoideia; Nimodipino; Vias de Administração de Medicamentos; Nutrição enteral.

## Abstract

Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage (SAH) is a clinical condition defined by the filling of the subarachnoid space with blood, caused by the rupture of an aneurysm in the brain. A disease that often culminates in vasoconstriction (vasospasm) thanks to the action of blood and its components on the vessels, leading to cerebral ischemia and potentially death. The main pharmacological treatment for SAH is the use of nimodipine, but its use via a nasoenteral tube can affect the absorption and effect of the treatment. Therefore, it is justified to produce this work with the objective of evaluating the role of the oral administration route or nasoenteral tube of Nimodipine in the outcome of vasospasm (in 7 and 21 days) in patients hospitalized with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH), in addition to analyzing the incidence of the mortality outcome. The study has a retrospective cohort design, with data collected in a tertiary hospital in southern Brazil. The period analyzed was January 2019 and January 2023. Patients over 18 years old, diagnosed with SAH and who underwent at least 7 days of hospitalized nimodipine treatment were included. The main result was identified potential impact of using the administration route (nasenteral tube) on the increase in the incidence of vasospasm in 7 days (RR=2.35; 95% CI: 1.01 - 5.46), in 21 days (RR=2.40; 95% CI: 1.05 - 5.46) and also as a possible factor for increased mortality (RR=5.74; 95% CI: 2.10 - 15.65). This is the first study of this nature, in the Brazilian or Latin American context, in which the impact of the route of administration of nimodipine on the outcome of vasospasm and mortality in patients with SAH is demonstrated with data on clinical outcomes. The findings indicate factors to be considered in clinical practice for patient outcomes and demonstrate the need for studies that correlate pharmacokinetics and outcomes to conclude the issue.

**Key words:** Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage; Nimodipine; Drug Administration Routes; Enteral Nutrition.

## Lista de ilustrações

Tabela 1 - Características de pacientes em uso de nimodipino (via oral ou via SNE).....	22
Figura 1 - Fluxograma de tamanho da amostra e exclusão conforme critérios previamente estabelecidos.....	23
Tabela 2 - Incidência de Vasoespasmos em 7 e 21 dias após início do uso de nimodipino....	23
Tabela 3 - Resultado da regressão de Poisson para desfecho de vasoespasmos comparado com a via de administração em 7 dias.....	24
Tabela 4 - Resultado da regressão de Poisson para desfecho de vasoespasmos comparado com a via de administração em 21 dias.....	25
Tabela 5 - Resultado da regressão de Poisson para desfecho de óbito comparado com a via de administração de Nimodipino e com a incidência de vasoespasmos.....	25

## Sumário

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>8</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>10</b>
2.1 Objetivo geral.....	10
2.2 Objetivos específicos.....	10
<b>3 REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>11</b>
3.1 Hemorragia Subaracnóide Aneurismática.....	11
3.2 Nimodipino.....	13
3.3 Possíveis alterações farmacocinéticas no uso de Nimodipino via sonda nasointestinal.....	14
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>16</b>
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>29</b>
<b>Referências Bibliográficas.....</b>	<b>30</b>
ANEXO A - Regras de publicação do Jornal de Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia.....	32



## 1 INTRODUÇÃO

O presente trabalho foi produzido como requisito para formação na Residência Multiprofissional em Adulto Crítico e se propõe a discutir a influência da via de administração do medicamento nimodipino em desfechos da Hemorragia Subaracnóidea (HSA).

A Hemorragia Subaracnóidea é uma condição clínica definida pelo preenchimento do espaço subaracnóideo por sangue, causado pelo rompimento de um aneurisma no cérebro. Caracterizada pelo sintoma inicial de cefaleia em trovoada, a HSA apresenta um curso que frequentemente culmina com a vasoconstrição (vasoespasm) graças à ação do sangue e seus componentes sobre os vasos, o que pode levar à isquemia cerebral [(ROUANET e SILVA, 2019);(HOH et al., 2023)]. O tratamento específico das condições, além de cuidados intensivos neurocríticos, é a profilaxia para vasoespasm. Para tal, o uso do medicamento Nimodipino é uma das únicas alternativas terapêuticas disponíveis para tal. [(HOH et al., 2023)(ACHESON et al, 2023)].

O nimodipino é um fármaco vasodilatador da classe dos bloqueadores de canal de cálcio, com um efeito maior sobre as artérias do sistema nervoso central do que artérias periféricas (ACHESON et al, 2023). No Brasil, é registrado e comercializado apenas em forma farmacêutica sólida, como comprimido (ANVISA, 2023). Em outros países, como nos EUA, há a alternativa de forma farmacêutica injetável, o que permite a administração do fármaco via parenteral (BAYER, 2022).

Há uma discussão na literatura, quanto à potencial redução na absorção do fármaco quando este é utilizado via sonda nasoenteral, levando à uma menor concentração do mesmo no sangue [(ABBOUD et al, 2015) (ISSE et al, 2020)]. É uma discussão com plausibilidade biológica, visto que o medicamento é produzido e testado como comprimido e sabe-se que a maceração da forma farmacêutica pode causar alterações farmacocinéticas que podem ser significativas clinicamente (ZHU e ZHOU, 2013). Como a atuação desse fármaco é essencial para o manejo adequado da hemorragia subaracnóidea, surge a necessidade de compreender o seu impacto nos desfechos clínicos da HSA, em contexto da administração via sonda nasoenteral.

ABBOUD e colaboradores (2015) identificaram, em um estudo farmacocinético de pacientes com administração de nimodipino via sonda

nasoenteral, concentrações do fármaco na corrente sanguínea praticamente nulas (abaixo do que valor mínimo detectável) em 2 de 8 pacientes estudados para esses parâmetros. Enquanto que todos os 8 pacientes que receberam nimodipino por via parenteral (intravenosa) tiveram concentrações adequadas do fármaco na corrente sanguínea.

Outro estudo que contribui para a hipótese de baixa absorção de nimodipino via sonda é o de ISSE et al (2020) que identificou uma maior incidência de vasoespasmos em pacientes com hemorragia subaracnóidea que utilizaram nimodipino via sonda quando comparados com pacientes que utilizaram nimodipino via oral, nos primeiros sete dias da doença. O mesmo estudo também demonstrou uma maior incidência de isquemia cerebral tardia, em 21 dias de curso da doença, em pacientes com uso de nimodipino via sonda quando comparado com o uso oral.

Não há registro em literatura científica brasileira, ao conhecimento dos autores, estudos que demonstram piora nos desfechos em pacientes que utilizam nimodipino via sonda, a partir da maceração e derivação da forma farmacêutica sólida (comprimido). Algo que é ainda mais relevante, quando consideramos que o Brasil conta apenas com esta formulação para comercialização e administração aos pacientes. Sendo assim, torna-se fundamental avaliar os desfechos clínicos, no contexto brasileiro e latinoamericano, em pacientes com hemorragia subaracnóidea via sonda nasoenteral, de forma comparativa, com a via oral.

**Questão de pesquisa:** A via de administração de Nimodipino (medicamento via oral ou via sonda) pode afetar o desfecho de vasoespasmos em pacientes com Hemorragia subaracnóidea?

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Avaliar o papel da via de administração oral ou sonda nasoenteral de Nimodipino no desfecho de vasoespasmó em pacientes internados com hemorragia subaracnóidea de um centro de alta complexidade do sul do Brasil.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Caracterizar a população em uso de nimodipino com o diagnóstico de hemorragia subaracnóidea quanto à idade, sexo, obesidade, hábitos de uso de tabaco e álcool, hipertensão, diabetes, tempo de internação e tempo de CTI;
- Diferenciar entre os grupos (via oral e via sonda nasoenteral) a incidência dos desfechos de vasoespasmó nos dias 7 e 21, a partir do início da doença;
- Avaliar a incidência do desfecho mortalidade nos pacientes que utilizaram nimodipino via sonda nasoenteral com relação a via oral;
- Avaliar a frequência de pacientes em uso do medicamento milrinona e com a realização de craniectomia descompressiva, como marcadores de mau prognóstico para a HSA;
- Verificar os possíveis fatores confundidores para o desfecho que não a via de administração do fármaco.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Hemorragia Subaracnóide Aneurismática

A hemorragia subaracnóide aneurismática (HSA) é uma condição neurológica grave e potencialmente fatal caracterizada pela ruptura de um aneurisma intracraniano e pelo subsequente extravasamento de sangue para o espaço subaracnóide. Esta condição é uma emergência médica que requer diagnóstico e tratamento imediatos devido às altas taxas de morbidade e mortalidade associadas a ela (HOH et al., 2023). Neste capítulo, discutiremos, de forma breve, características fisiológicas da HSA, dados epidemiológicos relevantes e algumas implicações quanto ao tratamento do principal desfecho da doença, o vasoespasma.

A maioria das HSA é causada pela ruptura de aneurismas intracranianos. Os aneurismas são dilatações anormais das paredes das artérias cerebrais, frequentemente encontradas nas bifurcações arteriais. Essas áreas são particularmente propensas a turbulências hemodinâmicas, o que aumenta o risco de formação e ruptura de aneurismas (WIEBERS et al., 2003).

A ruptura do aneurisma leva ao extravasamento de sangue para o espaço subaracnóide, uma área entre as membranas que cobrem o cérebro e a medula espinhal. O resultado disso é que os pacientes com HSA frequentemente apresentam uma "cefaleia em trovoada", uma dor de cabeça súbita e extremamente intensa. Também podem apresentar os sintomas: rigidez de nuca, náusea, vômito e alterações no estado de consciência. Além destes sintomas a presença de sangue no espaço subaracnóide pode levar a complicações como um aumento da pressão intracraniana, hidrocefalia aguda, vasoespasma cerebral e óbito (HOH et al., 2023).

Quanto aos dados epidemiológicos podemos classificar a HSA como uma condição relativamente rara. Sendo que sua incidência mundial corresponde a 6,1 indivíduos acometidos a cada 100.000 habitantes, dado extraído da revisão sistemática mais recente (ETMINAN et al, 2019). Embora não tenhamos uma incidência nacional para o Brasil (ROUANET e SILVA, 2019), dados apresentados para América Latina se encontram próximos aos dados avaliados mundialmente 6,2 casos a cada 100.000/ano em Iquique (Chile) e 3 casos a cada 100.000/ano em Barbados (Caribe) (LAVADOS et al, 2007). Também se percebe que a incidência da HSA varia de acordo com alguns grupos étnicos, tendo maior incidência em finlandeses e japoneses. A idade média de apresentação é de cerca de 50 anos, embora a HSA possa ocorrer em qualquer faixa etária (HOH et al., 2023).

Vários fatores de risco estão associados à HSA, incluindo histórico familiar de aneurismas cerebrais, hipertensão arterial, tabagismo e consumo excessivo de álcool (HOH et al., 2023). Além disso, as mulheres têm uma incidência ligeiramente maior de HSA do que os homens.

A HSA é frequentemente letal, com taxas de mortalidade que variam amplamente, dependendo da gravidade da hemorragia, do tempo de diagnóstico e da disponibilidade de tratamento. Estudos indicam que a mortalidade intra hospitalar pode variar de 22 - 26%, conforme estudo nacional finlandês (KORJA et al, 2016) e de 19% a 21% conforme estudo de monitoramento global multicêntrico da HSA durante a pandemia de COVID-19 (SVIN COVID-19 Global SAH Registry, 2022) com muitos sobreviventes enfrentando deficiências neurológicas significativas (HOH et al., 2023).

A hemorragia subaracnóide aneurismática é uma condição neurológica complexa que requer um diagnóstico e tratamento rápidos e eficazes, evitando seus desfechos desfavoráveis. Considerando que o tratamento específico de um de seus piores desfechos, para além de cuidados intensivos neurocríticos, é a profilaxia para vasoespasma, sendo o nimodipino a única terapia farmacológica com nível de evidência 1A para essa indicação (ALLEN et al, 1983; DORHOUT et al, 2007), trataremos uma discussão sobre o fármaco e as implicações de seu uso no tratamento.

### 3.2 Nimodipino

O nimodipino é um fármaco pertencente à classe dos bloqueadores dos canais de cálcio do tipo di-hidropiridina. Este composto químico iniciou seu uso na década de 1980 devido às suas propriedades farmacodinâmicas específicas, que permitiam uma atuação preferencial no sistema nervoso central e seu potencial terapêutico em condições clínicas. Neste capítulo, analisaremos as características químicas do nimodipino, sua ação farmacológica e suas principais indicações terapêuticas.

O nimodipino é um derivado da di-hidropiridina que apresenta uma estrutura química específica, com uma cadeia lateral dimetilaminometil e um anel de diidropiridina contendo um grupo nitro no carbono 2 da posição para. Possui uma fórmula molecular de  $C_{17}H_{18}N_2O_6$  e peso molecular de aproximadamente 360,33 g/mol. Sua natureza lipofílica (Log de P = 3.1) permite uma boa absorção gastrointestinal e distribuição no sistema nervoso central (ZETIA<sup>a</sup>, 2023).

É possível comparar o fármaco abordado com o outro bloqueador de canal de cálcio mais amplamente utilizado, o anlodipino. Se observarmos que o anlodipino possui um Log de p = 3,0 (ZETIA<sup>b</sup>, 2023) é possível inferir que não há uma grande diferença farmacocinética entre ambos os fármacos, considerando o aspecto da lipofilicidade. Ambos têm, teoricamente, uma capacidade de permear o sistema nervoso central, mas sua distinção se encontra na seletividade farmacodinâmica. Ou seja, os fármacos atuam de forma diferente com diferentes receptores. O anlodipino possui uma ação tanto em canais de cálcio do tipo L, como em canais de cálcio do tipo T, enquanto que o Nimodipino tem uma ação preferencial nos canais do tipo L (GODFRAIND, 2017).

O nimodipino exerce sua ação farmacológica como um bloqueador dos canais de cálcio do tipo L, que estão abundantemente presentes nas células musculares lisas dos vasos sanguíneos cerebrais. Ao inibir seletivamente esses canais, o nimodipino promove uma vasodilatação seletiva nas artérias cerebrais, aumentando o fluxo sanguíneo cerebral e a oxigenação do tecido nervoso. Esse mecanismo de ação específico torna o nimodipino um agente terapêutico eficaz em condições neurovasculares (ACHESON et al, 2023).

O nimodipino é amplamente utilizado no tratamento e prevenção de condições associadas a distúrbios neurovasculares. Suas principais indicações incluem: Hemorragia Subaracnóidea (HSA) e sua consequência: a isquemia cerebral tardia. Ainda, outras aplicações potenciais: Pesquisas estão em andamento para explorar o potencial do nimodipino em outras condições, como lesões cerebrais traumáticas e distúrbios neurodegenerativos, embora seu uso nesses contextos ainda não seja amplamente estabelecido (CARLSON et al, 2020).

Em conclusão, o nimodipino é um fármaco com características químicas distintas, exercendo sua ação farmacológica como um bloqueador seletivo de canais de cálcio de uma forma diferenciada no sistema nervoso central, promovendo vasodilatação. Embora sua ação de caráter farmacodinâmico caracterize suas principais indicações, ela não existe dissociada dos processos farmacocinéticos envolvidos nos processos que o fármaco realiza dentro do corpo, por isso discutiremos no capítulo seguinte o tópico da farmacocinética do medicamento e o papel da via de administração e da forma farmacêutica no uso do medicamento.

### **3.3 Possíveis alterações farmacocinéticas no uso de Nimodipino via sonda nasointestinal**

O nimodipino, assim como todos os fármacos de interesse humano, pode ter sua ação farmacológica dividida entre farmacodinâmica (interações de moléculas e receptores fisiológicos, intensidade e característica dessas interações) e farmacocinéticas (processos de absorção, distribuição, metabolização e excreção de compostos no corpo humano). É possível postular que sem uma farmacocinética adequada, uma substância pode nem ter a oportunidade de atuar em termos de farmacodinâmica (DERENDORF e SCHMIDT; 2019) . Por isso, serão discutidas as evidências de fatores que alteram a farmacocinética do nimodipino, que é a molécula em foco no trabalho.

Quando se discute alterações farmacocinéticas no uso de medicamentos, é preciso pensar primeiramente na formulação, algo que está completamente relacionado com a via de administração do medicamento. ZHU e ZHOU (2013) discutem de forma contundente os cuidados que devemos ter ao utilizar medicamentos via sonda nasoenteral, já que existem evidências na literatura de que alguns medicamentos podem ser macerados e utilizados dessa forma sem perda de funcionalidade, assim como existem fármacos que não somente tem sua cinética alterada, como também apresentam prejuízo à função pretendida. Logo, o questionamento de alterações de eficiência no uso de um medicamento na apresentação de comprimido através de maceração pela via nasoenteral é de suma importância para profissionais que prescrevem, administram e estudam os medicamentos.

ABBOUD et al (2015) apontam com um estudo farmacocinético para uma alta variabilidade de concentrações do fármaco nimodipino na corrente sanguínea de pacientes que utilizavam o medicamento via sonda nasoenteral. Esse dado traz plausibilidade biológica para a hipótese de que o uso de nimodipino, um comprimido, quando utilizado por uma via alternativa poderia ter sua ação reduzida. Além disso, ISSE et al (2020) obtiveram resultados que corroboram a hipótese clínica de uma redução de eficiência no uso de nimodipino via SNE em pacientes com HSA. Na coorte realizada, foi encontrada uma maior incidência de desfechos como vasoespasma e isquemia cerebral tardia em pacientes que utilizaram o medicamento em questão via sonda nasoenteral. Portanto, quando associados, os resultados de ambos os estudos nos permitem questionar a eficiência do uso de nimodipino pela via discutida para pacientes com HSA no tratamento de seu principal desfecho: o vasoespasma.

É crucial para os profissionais de saúde que cuidam de pacientes com hemorragia subaracnóidea entender se existem alterações no uso de nimodipino pela via de sonda nasoentérica. As evidências na literatura corroboram a hipótese de uma redução da ação do medicamento, algo que suscita a necessidade de estudos que tentem responder essa questão.



## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que os objetivos do trabalho foram alcançados e a hipótese alternativa foi aceita, dentro do delineamento pensado para os experimentos. Será discutido, de forma breve, os principais achados do trabalho, bem como a relevância para prática assistencial no Hospital e no Sistema Único de Saúde, além de próximos passos para continuidade da pesquisa.

Foi possível observar que pacientes com hemorragia subaracnóidea aneurismática utilizando comprimidos de nimodipino macerados pela via sonda nasoenteral apresentaram uma maior incidência do desfecho de vasoespasmos, mesmo com a correção de efeito de outros fatores estudados. Além disso, foi evidenciado um efeito desse mesmo uso para o desfecho de óbito. Embora os dados estejam de acordo com relatos prévios da literatura, é preciso ressaltar as limitações de um estudo de coorte que não consegue parametrizar todos os fatores que influenciam seus desfechos.

É importante ressaltar a inovação dos achados por não termos um estudo dessa natureza no contexto brasileiro, bem como ser o primeiro estudo que temos relato que observe parâmetros como craniectomia descompressiva e uso de milrinona como marcadores de pior prognóstico em pacientes com HSA. Um fato a ser ressaltado que apenas os pacientes de grupo de uso de nimodipino via sonda nasoenteral realizaram o procedimento de craniectomia descompressiva, algo que aponta para maior gravidade do quadro de pacientes do subgrupo.

Além disso, os resultados são de relevância para o Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por ser um centro de referência para pacientes com HSA, bem como para o Sistema Único de Saúde por ser o primeiro estudo dessa natureza no Brasil. Os resultados também agregam ao conhecimento da residência multiprofissional em adulto crítico, pois é uma linha de cuidado com atuação de todas as profissões da residência.

Como próximas etapas para o trabalho, é possível propor a realização de um ensaio clínico randomizado com a monitorização terapêutica de nimodipino com a finalidade de estudar e associar os níveis séricos do fármaco com o desfecho de pacientes. Um delineamento de estudo como esse, permitiria o fechamento da questão e alavancar uma possível necessidade de produzir uma formulação intravenosa de nimodipino para padronização de tratamento de HSA no Brasil.

## Referências Bibliográficas

ABBOUD, T., ANDRESEN, H., KOEPPEN, J. et al. **Serum levels of nimodipine in enteral and parenteral administration in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage**. *Acta Neurochir* 157, 763–767 (2015).

<https://doi.org/10.1007/s00701-015-2369-9>

ACHESON, E. E. et al. **Nimodipine: Drug information**. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2023.

ALLEN GS, AHN HS, PREZIOSI TJ, BATTYE R, BOONE SC, BOONE SC, CHOU SN, KELLY DL, WEIR BK, CRABBE RA, LAVIK PJ, ROSENBLOOM SB, DORSEY FC, INGRAM CR, MELLITS DE, BERTSCH LA, BOISVERT DP, HUNDLEY MB, JOHNSON RK, STROM JA, TRANSOU CR. **Cerebral arterial spasm - a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage**. *N Engl J Med*. 1983 Mar 17;308(11):619-24. doi: 10.1056/NEJM198303173081103. PMID: 6338383.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resultado de consulta de produtos - medicamentos**. Disponível em:

<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=6907&situacaoRegistro=V>>. Acesso em: 12/11/2023.

BAYER. **Nimotop**. Disponível em:

<[https://www.bayer.com/sites/default/files/NIMOTOP\\_EN\\_PI.pdf](https://www.bayer.com/sites/default/files/NIMOTOP_EN_PI.pdf)>. Acessado em: 28/10/2022.

BRASIL. Lei nº 13.709, de 14 de agosto de 2018. **Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD)**. Brasília, DF: Presidência da República, [2020].

BRASIL. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Dispõe sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 13 jun. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016. Trata sobre as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa em ciências humanas e sociais. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 24 maio 2016.

BORGES, Rogério Boff et al. **Power and Sample Size for Health Researchers: uma ferramenta para cálculo de tamanho amostral e poder do teste voltado a pesquisadores da área da saúde**. *Clinical & Biomedical Research*, [S.l.], v. 40, n. 4, apr. 2021. ISSN 2357-9730. Disponível em:

<<https://doi.org/10.22491/2357-9730.109542>>. Acessado em: 10/10/22.

CARLSON, A. P., HÄNGGI, D., MACDONALD, R. L., & SHUTTLEWORTH, C. W. (2020). **Nimodipine Reappraised: An Old Drug With a Future**. *Current Neuropharmacology*, 17. Disponível em: <doi:10.2174/1570159x1766619092711>.

DERENDORF, Hartmut e SCHMIDT, Stephan. **Rowland and Tozer's Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Concepts and Applications**. LWW; 5th ed. edição (16 agosto 2019).

DORHOUT MEES SM, RINKEL GJ, FEIGIN VL, ALGRA A, VAN DEN BERGH WM, VERMEULEN M, VAN GIJN J. **Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage**. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;2007(3):CD000277. doi: 10.1002/14651858.CD000277.pub3. PMID: 17636626; PMCID: PMC7044719.

ETMINAN, N., CHANG, H.-S., HACKENBERG, K., DE ROOIJ, N. K., VERGOUWEN, M. D. I., RINKEL, G. J. E. e ALGRA, A. (2019). **Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population**. *JAMA Neurology*. Disponível em: <doi:10.1001/jamaneurol.2019.0006>.

GODFRAIND, Théophile (2017) **Discovery and Development of Calcium Channel Blockers**. *Front. Pharmacol.* 8:286. Disponível em: <doi:10.3389/fphar.2017.00286>.

HOH BL, KO NU, AMIN-HANJANI S, CHOU SH-Y, CRUZ-FLORES S, DANGAYACH NS, DERDEYN CP, DU R, HÄNGGI D, HETT<sup>s</sup> SW, IFEJIKAL NL, JOHNSON R, KEIGHER KM, LESLIE-MAZWI TM, LUCKE-WOLD B, RABINSTEIN AA, ROBICSEK SA, STAPLETON CJ, SUAREZ JI, TJOUMAKARIS SI, WELCH BG. **2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association**. *Stroke*. 2023 Jul;54(7):e314-e370. doi: 10.1161/STR.0000000000000436. Epub 2023 May 22. Erratum in: *Stroke*. 2023 Dec;54(12):e516. PMID: 37212182.

ISSE, Fadumo Ahmed; ABDALLAH, Yasmeen El Hajj; MAHMOUD, Sherif Hanafy. **The Impact of Nimodipine Administration through Feeding Tube on Outcomes in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage**. *J Pharm Pharm Sci*. 2020;23(1):100-108. DOI: 10.18433/jpps30960.

KORJA, Miiikka; LEHTO, Hanna; JUVELA, Seppo; KAPRIO, Jaakko. **Incidence of subarachnoid hemorrhage is decreasing together with decreasing smoking rates**. 2016. *J Neurology*. 1118-1123. V 87. N 11. doi:10.1212/WNL.0000000000003091. Disponível em: <<https://www.neurology.org/doi/abs/10.1212/WNL.0000000000003091>>.

LAERD STATISTICS. **Poisson Regression Analysis using SPSS Statistics**. Disponível em: <<https://statistics.laerd.com/spss-tutorials/poisson-regression-using-spss-statistics.php>>. Acessado em: 02/11/2023.

LAVADOS, P. M., HENNIS, A. J., FERNANDES, J. G., MEDINA, M. T., LEGETIC, B., HOPPE, A., ... SALINAS, R. (2007). **Stroke epidemiology, prevention, and management strategies at a regional level: Latin America and the Caribbean**. *The Lancet Neurology*, 6(4), 362–372. doi:10.1016/s1474-4422(07)70003-0.

ROUANET, Carolina e SILVA, Gisele Sampaio. **Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: current concepts and updates**. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*

[online]. 2019, v. 77, n. 11. Epub 05 Dec 2019. ISSN 1678-4227. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0004-282X20190112>>.

SVIN COVID-19 Global SAH Registry. **Global impact of the COVID-19 pandemic on subarachnoid haemorrhage hospitalisations, aneurysm treatment and in-hospital mortality: 1-year follow-up.** *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2022;**93**:1028-1038.

WIEBERS, D.O.; WHISNANT; J.P.; HUSTON, J.; et al. (2003). **Unruptured intracranial aneurysms: Natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment.** *The Lancet*, 362(9378), 103-110.

<sup>a</sup>ZETIA, Inc. (2022). **Nimodipine.** Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Nimodipine>>. Acesso em: 03/11/2023.

<sup>b</sup>ZETIA, Inc. (2022). **Amlodipine.** Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Amlodipine>>. Acesso em: 03/11/2023.

ZHU L.L., ZHOU Q. **Therapeutic concerns when oral medications are administered nasogastrically.** *J Clin Pharm Ther.* 2013 Aug;**38**(4):272-6. DOI: 10.1111/jcpt.12041. Epub 2013 Apr 19.

## ANEXO A - Regras de publicação do Jornal de Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia

### Artigos originais

A seção de 'Artigos' publica trabalhos originais de tema livre, desde que adequados à linha editorial do JAFF. São aceitos artigos originais (resultados de pesquisa empírica, de caráter experimental ou observacional).

Contagem de palavras: máximo de 5.000 palavras

Título: deve conter até 15 palavras, ser redigido no idioma original do trabalho e em inglês, ser representativo do trabalho apresentado e incluir alguma indicação do desenho do estudo. Para ensaios clínicos, revisões sistemáticas ou meta-análises, o subtítulo deve incluir o desenho do estudo;

Resumo estruturado: máximo de 250 palavras, redigido no idioma original do trabalho e em inglês, em parágrafo único e espaçamento simples, contendo objetivos, métodos, resultados e conclusões;

Descritores: no idioma em que o material está redigido e em inglês (máximo 6);

Corpo do artigo contendo: introdução, objetivos, métodos, resultados, discussão e conclusões;

Tabelas/Ilustrações: (quadros, tabelas, gráficos, diagramas desenhos, mapas, fotografias, etc.) elaboradas segundo as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) e apresentadas no corpo do artigo, no local indicado pelo autor (máximo de 8 para artigos originais);

Referências bibliográficas: segundo o Sistema Vancouver (máximo 60);

Apêndices: Aqueles que apresentam detalhes metodológicos adicionais ou outros materiais relevantes que possam ser de interesse dos leitores também podem ser incluídos com a intenção de auxiliar os revisores ou fornecê-los como material online para leitores interessados.