



CLORIDRATO DE CLONIDINA

Josiane Lívia Leite e Souza



1. APRESENTAÇÕES PADRONIZADAS E ACESSO¹

18929 Clonidina (Cloridrato) Solução Injetável 150 MCG Ampola 1 ML - Uso hospitalar

2. CLASSE TERAPÊUTICA¹

Agentes Antiadrenérgicos de Ação Central.

3. INDICAÇÕES^{2,3}

O medicamento possui ação analgésica e ação sinérgica com anestésicos opióides lipofílicos, morfina e anestésicos locais, atuando na estabilização hemodinâmica. É indicado como: Analgésico potente de curta duração (4 a 6 horas) por via intratecal ou epidural; Adjuvante em analgesia intratecal ou epidural; Adjuvante em analgesia pós-operatória; É indicado para: Promover estabilização hemodinâmica; Reduzir níveis plasmáticos de catecolaminas; Reduzir a demanda por anestésicos opióides e anestésicos gerais; Prolongar a anestesia intratecal por tetracaína; Reduzir a pressão intraocular em cirurgia oftálmica.

3.1 PROTOCOLO SES

Não se aplica.

3.2 PROTOCOLO MS

Não se aplica.

4. CONTRAINDICAÇÕES²

Este medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à clonidina, bem como a outros componentes do medicamento. A administração epidural é contraindicada na presença de infecção no local da injeção, em pacientes sob terapia anticoagulante e naqueles com diátese hemorrágica. Está contraindicada a administração de clonidina acima de C4 por não existir dados de segurança suficientes.

Além dessas, também são contraindicadas em casos de diferentes formas de agitação, e perturbações do coração, como por exemplo na “síndrome de Sinusknoten” ou bloqueio

átrio ventricular II e III; pacientes portadores de doença no nó sinusal; frequência cardíaca abaixo de 50 batidas por minuto; período de amamentação e depressão.

5. ADMINISTRAÇÃO E USO^{2,4,5}

5.1 VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via intratecal, epidural, intramuscular (IM), endovenosa (EV).

5.2 MODO DE USO

❖ Medicamento pré-anestésico: as aplicações mais aconselháveis são IM profunda, IV lenta (7 a 10 minutos) ou diluída, por gotejamento intravenoso. Em procedimentos cirúrgicos de longa duração, uma dose adicional de 150 mcg ou manutenção por gotejamento intravenoso pode ser necessário.

❖ Na analgesia pós-operatória: a dose inicial recomendada de clonidina para infusão epidural contínua é de 30 mcg/h. Embora a dose possa ser titulada para mais ou menos, dependendo do alívio da dor e ocorrência de reações adversas, a experiência com doses acima de 40 mcg/h é limitada. A dose usual está entre 2-4 mcg/kg por via epidural e 0,5-1 mcg/kg por via intratecal produz analgesia de curta duração (4 a 6 horas) e deverá ser repetida de acordo com as respostas do paciente. Na aplicação intratecal, a analgesia é de duração dose dependente.

❖ Em associação com outros fármacos: a posologia deve ser individualizada para cada caso. Nas associações com anestésicos locais (lidocaína, bupivacaína e mepivacaína) o procedimento e a dose mais usual consiste na adição de 150 mcg de clonidina solução injetável à dose escolhida do anestésico local, antes da aplicação.

5.3 CARACTERÍSTICAS DA FORMULAÇÃO

5.3.1 DISSOLUÇÃO OU COMPATIBILIDADE

Clonidina é compatível com cloreto de sódio 0,9% para diluição.

5.3.2 TECNOLOGIAS DA FORMA FARMACÊUTICA

Inspeccione visualmente quanto a partículas e descoloração antes da administração (sempre que permitido pelo recipiente e solução).

5.3.3 PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS E ORGANOLÉPICAS

Solução límpida, incolor, praticamente isenta de partículas. pH 5 a 7

5.4 DOSAGENS

5.4.1 DOSE MÁXIMA

50 mcg/kg

5.4.2 TITULAÇÃO DE DOSE E DESMAME

Não se aplica.

5.5 RECOMENDAÇÕES DE SEGURANÇA

É essencial estar familiarizado com os dispositivos de infusão epidural contínua, e os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados nos primeiros dias, avaliando sua resposta.

As indicações para o produto não preveem tratamento prolongado. O uso prolongado (6 ou mais dias) requer cuidados especiais: o tratamento não deve ser interrompido abruptamente; pode haver efeito rebote, com desestabilização do quadro hemodinâmico. Em portadores de hipertensão, a interrupção brusca pode levar as crises hipertensivas graves, de consequências imprevisíveis.

O fármaco deve ser usado com cautela em portadores de doenças vasculares cerebrais, nos casos de insuficiência coronária ou de infarto do miocárdio recente, nos portadores de distúrbios vasculares periféricos oclusivos tais como a doença de Raynaud e em casos de histórico depressivo.

Durante o tratamento com clonidina, a frequência cardíaca não deve estar abaixo de 56 batimentos por minuto.

Os usuários de lentes de contato devem ocasionalmente observar a diminuição do fluxo lacrimal.

A clonidina peridural não é recomendada para o manejo da dor obstétrica, pós-parto ou perioperatória. O risco de instabilidade hemodinâmica, principalmente hipotensão e bradicardia, com a clonidina peridural pode ser inaceitável nesses pacientes. No entanto, em uma paciente obstétrica, pós-parto ou perioperatória rara, os benefícios potenciais podem superar os possíveis riscos.

A clonidina é identificada nos Critérios Beers como um medicamento potencialmente inadequado em pacientes com 65 anos ou mais (independente do diagnóstico ou condição) para o tratamento da hipertensão devido ao alto risco de efeitos adversos no SNC e risco de bradicardia e hipotensão ortostática associada a alfa-bloqueadores centrais. Sendo assim, recomenda-se evitar a clonidina como um anti-hipertensivo de primeira linha.

A clonidina administrada pela via epidural é listada como um medicamento de risco elevado de potencial causador de dano quando utilizado incorretamente.

6. FARMACOLOGIA CLINICAMENTE RELEVANTE^{2,4,5}

6.1 FARMACODINÂMICA

6.1.1 MECANISMO DE AÇÃO

A clonidina é um agonista α_2 adrenérgico parcial, interagindo também com receptores imidazolínicos. O perfil farmacológico é complexo, tendo como variáveis principais: a dose; a distribuição dos receptores no SNC, tecidos vasculares e órgãos; via de administração e interação com outros fármacos. Em doses terapêuticas pela via sistêmica age de forma sinérgica com anestésicos opióides lipofílicos e com benzodiazepínicos. A demanda de

oxigênio é diminuída. Através das vias intratecal e epidural, a clonidina exerce efeito analgésico de ação opióide, por interação com receptores adrenérgicos localizados no corno dorsal da medula. Atua sinergicamente com opióides lipofílicos e anestésicos locais. Em doses baixas, o efeito hipotensivo é predominante e está relacionado com a inibição dos neurônios catecolaminérgicos na região dos núcleos reticulares no tronco cerebral. Receptores imidazolinícos, situados ventro-lateralmente na medula oblonga também estariam envolvidos neste efeito.

6.1.2 INÍCIO DA AÇÃO

O efeito analgésico inicia-se 15 minutos após a aplicação intratecal, epidural, intramuscular ou intravenosa. A analgesia é potente e de curta duração (4 a 6 horas) para as aplicações intratecais e perdurais; é menos consistente nas aplicações intramuscular e intravenosa. Apenas a administração intratecal segue um perfil dose-dependente: o tempo para o início da analgesia pode ser reduzido para 3 minutos e a duração prolongada para até 14 horas em função da dose.

6.2 FARMACOCINÉTICA

6.2.1 ABSORÇÃO

- **BIODISPONIBILIDADE**

100%

- **PICO DE CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA**

Tmax, Epidural: 19 minutos, plasma; 26 minutos, líquido cefalorraquidiano

6.2.2 DISTRIBUIÇÃO

- **LIGAÇÃO A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS**

20 a 40%

- **SOLUBILIDADE**

A elevada lipossolubilidade da clonidina explica a sua distribuição predominante no sistema nervoso. A clonidina administrada por via epidural é facilmente distribuída no plasma pelas veias epidurais e atinge concentrações sistêmicas clinicamente significativas.

6.2.3 METABOLISMO

Cerca de 50% são metabolizados para componentes inativos no fígado e o restante é eliminado inalterado pelos rins.

6.2.4 ELIMINAÇÃO

- **MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO**

Adultos, epidural: 22 horas (no plasma)

Adultos, injúria renal: mais de 41 horas

7. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS^{2,4,5,6}

7.1 INTERAÇÃO MEDICAMENTO X MEDICAMENTO

- ❖ Agentes Causadores de Bradicardia: podem potencializar o efeito bradicárdico de outros Agentes Causadores de Bradicardia. Monitorar terapia.
- ❖ Amifostina: Agentes Redutores da Pressão Arterial podem potencializar o efeito hipotensor da Amifostina. Quando a amifostina é usada em doses de quimioterapia, os medicamentos para baixar a pressão arterial devem ser suspensos por 24 horas antes da administração da amifostina. Se a terapia para redução da pressão arterial não puder ser suspensão, a amifostina não deve ser administrada.
- ❖ Antidepressivos tricíclicos (ADT): podem diminuir o efeito anti-hipertensivo dos Alfa2-Agonistas. Manejo: Considere evitar esta combinação. Se usado, monitore os efeitos diminuídos do alfa2-agonista. Tenha muito cuidado ao interromper um alfa2-agonista em um paciente recebendo um ADT. Exemplos: Amitriptilina, Clomipramina, Imipramina, Nortriptilina.
- ❖ Agonistas opióides: os depressivos do SNC podem potencializar o efeito depressor dos agonistas opióides no SNC. Evite o uso concomitante de agonistas opióides e benzodiazepínicos ou outros depressores do SNC, quando possível. Esses agentes só devem ser combinados se as opções de tratamento alternativas forem inadequadas. Se combinados, limite as dosagens e a duração de cada medicamento.
- ❖ Barbitúricos: podem potencializar o efeito hipotensor de Agentes Redutores da Pressão Arterial. Recomenda-se monitorar a terapia.
- ❖ Beta bloqueadores: agonistas alfa-2 podem potencializar o efeito de bloqueio AV dos beta bloqueadores. A disfunção do nó sinusal também pode ser potencializada. Os beta bloqueadores podem potencializar o efeito hipertensivo de rebote dos Alfa2-Agonistas. Este efeito pode ocorrer quando o Alfa2-Agonista é retirado abruptamente. Monitorar de perto a frequência cardíaca durante o tratamento com beta bloqueadores e clonidina. Retire os beta bloqueadores vários dias antes da retirada da clonidina, quando possível, e monitore a pressão arterial de perto. Exceções: Levobunolol; Metipranolol. Exemplos: Atenolol, Metoprolol, Pindolol, Propranolol, Sotalol, Timolol.
- ❖ Bloqueadores dos canais de cálcio não-dihidropiridínicos: Clonidina pode potencializar o efeito de bloqueio AV dos bloqueadores dos canais de cálcio não-dihidropiridínicos. A disfunção do nó sinusal também pode ser potencializada. A terapia deve ser monitorada. Exemplos: Diltiazem, Verapamil.
- ❖ Buprenorfina: Depressores do SNC podem potencializar o efeito depressor da Buprenorfina no SNC. Manejo: Considere doses reduzidas de outros depressores do SNC e evite tais drogas em pacientes com alto risco de uso excessivo / autoinjeção de buprenorfina. Inicie a buprenorfina em doses mais baixas em pacientes que já recebem depressores do SNC. Considere a modificação da terapia

❖ Ceritinibe: Agentes Causadores de Bradicardia podem potencializar o efeito de bradicardia de Ceritinibe. Se esta combinação não puder ser evitada, monitore os pacientes quanto a evidências de bradicardia sintomática e monitore de perto a pressão arterial e a frequência cardíaca durante a terapia. As exceções são discutidas em monografias separadas. A modificação da terapia deve ser considerada.

❖ Glicosídeos cardíacos: Clonidina pode potencializar o efeito de bloqueio AV dos glicosídeos cardíacos. A disfunção do nó sinusal também pode ser potencializada. Recomenda-se monitorar terapia.

❖ Medicamentos com efeitos depressores do SNC: a clonidina pode potencializar o efeito depressor no SNC. Recomenda-se monitorar a terapia.

❖ Mirtazapina: pode diminuir o efeito anti-hipertensivo de Alfa2-Agonistas. Manejo: Considere evitar o uso simultâneo. Se a combinação não puder ser evitada, monitorar os efeitos diminuídos da clonidina caso a mirtazapina seja iniciada.

❖ Macimorelina: O uso concomitante de macimorelina e agentes que afetam o hormônio do crescimento e clonidina podem resultar em um diagnóstico falso-positivo ou falso-negativo do hormônio do crescimento adulto. Recomenda-se evitar a combinação.

❖ Produtos de sal oxibato: Os depressivos do SNC podem potencializar o efeito depressor do SNC dos produtos de sal oxibato. Considere alternativas a esta combinação, quando possível. Se combinados, deve ser considerada a redução da dose ou a descontinuação de um ou mais depressores do SNC (incluindo o sal oxibato). Interrompa o tratamento com sal oxibato durante o uso de opióides por curto prazo.

7.2 INTERAÇÃO MEDICAMENTO X ALIMENTO

Álcool (etílico): Depressores do SNC podem potencializar o efeito depressor do álcool no SNC. Monitorar terapia.

7.3 INTERAÇÃO MEDICAMENTO X EXAMES LABORATORIAIS

Não há dados disponíveis até o momento

8. EFEITOS ADVERSOS^{2,4,5}

8.1 GRAVES

Este medicamento pode causar: Cardiovascular: grave hipotensão, bloqueio atrioventricular, Além desses, também são relatados.

8.2 COMUNS

Este medicamento pode causar:

- ❖ Cardiovascular: hipotensão, hipotensão ortostática;
- ❖ Metabólico endócrino: temperatura corporal aumentada;
- ❖ Gastrointestinal: constipação, náusea, dor na garganta, dor abdominal superior, xerostomia;

- ❖ Neurológico: confusão, tontura, insônia, sedação, Sonolência;
- ❖ Ótico: Otagia, zumbido;
- ❖ Psiquiátrico: transtorno emocional na infância, irritabilidade, pesadelos;
- ❖ Respiratório: congestão nasal, infecção respiratória superior;

Outros: fadiga, depressão do SNC (sedação e sonolência) através da ativação dos alfa-adrenoceptores no tronco cerebral que pode prejudicar habilidades físicas ou mentais; os pacientes devem ser alertados sobre realização de tarefas que requerem atenção mental (por exemplo, operar máquinas ou dirigir). Altas doses de clonidina causam sedação e anormalidades ventilatórias normalmente moderadas.

9. AJUSTES DE DOSE^{2,4}

9.1. INJURIA RENAL

9.1.1 ADULTO

O fabricante recomenda o ajuste da dose de acordo com o grau de insuficiência renal; entretanto, nenhum ajuste específico é fornecido em sua bula. Bradicardia, sedação e hipotensão podem ocorrer com maior probabilidade em pacientes com insuficiência renal. O medicamento é eliminado principalmente inalterado na urina. Considere o uso de doses iniciais mais baixas e monitore cuidadosamente os pacientes.

9.1.2 CRIANÇA E NEONATO

O fabricante sugere reservar o uso para dor severa e intratável, que não responde a outros analgésicos opioides (por exemplo, pacientes com câncer).

Crianças e adolescentes: peridural: infusão contínua: inicial: 0,5 mcg/kg/hora; ajustar com cuidado, com base no efeito clínico; não excedendo as doses de adulto. Não descontinue a clonidina abruptamente; se necessário, reduza gradualmente a dose ao longo de 2 a 4 dias para evitar os sintomas de abstinência

9.1.3 HEMODIÁLISE

Não dialisável (0% a 5%); dose suplementar não é necessária.

9.2. INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA

9.2.1 ADULTO

Não se aplica.

9.2.2 CRIANÇA E NEONATO

Não se aplica.

10. PRECAUÇÕES^{2,4}

10.1 CUIDADOS NA GRAVIDEZ

Os estudos em animais não demonstraram evidência de potencial teratogênico ou embriotóxico com o uso de clonidina. Os estudos utilizando clonidina epidural durante o parto, não têm demonstrado reações adversas aparentes na criança no momento do parto.

Contudo, esses estudos não monitoram os efeitos hemodinâmicos na criança, nos dias após o parto. O cloridrato de clonidina injetável deve ser usado durante a gravidez somente se os potenciais benefícios justificarem o potencial risco ao feto.

A clonidina atravessa a placenta; as concentrações no plasma do cordão umbilical são semelhantes a aqueles no soro materno e as concentrações no líquido amniótico podem ser 4 vezes maiores que no soro materno. A farmacocinética da clonidina pode ser alterada durante a gravidez devido a um aumento na depuração não renal, possivelmente regulada pelo genótipo CYP2D6 materno. A hipertensão materna crônica pode aumentar o risco de defeitos congênitos, baixo peso ao nascer, parto prematuro, natimorto e morte neonatal. Os riscos fetais / neonatais reais podem estar relacionados a duração e gravidade da hipertensão materna. A hipertensão não tratada também pode aumentar os riscos de resultados maternos adversos, incluindo diabetes gestacional, infarto do miocárdio, pré-eclâmpsia, acidente vascular cerebral e complicações no parto. Outros medicamentos para tratar hipertensão na gravidez são mais comumente usados do que a clonidina; o uso de clonidina deve ser considerado em consulta com subespecialistas. Mulheres com hipertensão preexistente podem continuar seus medicamentos durante a gravidez, a menos que existam contraindicações.

10.2 CUIDADOS NA AMAMENTAÇÃO

A clonidina está presente no leite materno. A sua concentração no leite humano é de aproximadamente duas vezes àquela encontrada no plasma materno. Deve haver muito cuidado ao se administrar clonidina a mulheres em fase de amamentação. Deve-se tomar a decisão de descontinuar a amamentação ou a administração de clonidina, em função do potencial para a ocorrência de reações adversas nas crianças lactentes. Os eventos adversos observados em alguns bebês amamentados também expostos no útero incluem apatia, hipoglicemia, hipotonia, sonolência, dificuldades de alimentação e hiperexcitabilidade.

10.3 CUIDADOS NA CRIANÇA

A segurança e a eficácia da clonidina, nesta indicação e população clínica é limitada.

10.4 CUIDADOS NO IDOSO

Devido ao potencial hipotensor, a utilização do medicamento em idosos deve ser procedida com cautela ou contraindicada devido ao risco de quedas.

11. CONSERVAÇÃO E ARMAZENAMENTO²

Conservar o produto em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, protegido da luz. O medicamento não contém conservantes.

12. PRESCRIÇÃO E DISPENSAÇÃO^{1,7}

12.1 PRESCRIÇÃO

12.1.1 RECEITUÁRIO

Receituário simples.

12.1.2 QUANTIDADE POR RECEITA

Não se aplica.

12.1.3 LIMITE POR PRESCRIÇÃO

Não se aplica.

12.1.4 VALIDADE

30 dias.

12.2 DISPENSAÇÃO

A dispensação dar-se-á nas Farmácias das Unidades Hospitalares da SES-DF apenas para pacientes que se encontrarem hospitalizados mediante a entrega de receita.

13. ORIENTAÇÕES AO PACIENTE²

- ❖ Os pacientes devem ser instruídos sobre os riscos da hipertensão rebote e avisados para não descontinuar a clonidina, exceto sob a supervisão de um médico.
- ❖ Os pacientes devem notificar o seu médico imediatamente se o uso de clonidina for inadvertidamente interrompido por qualquer razão.
- ❖ Os pacientes que se envolvem em atividades potencialmente perigosas, tais como a utilização de máquinas ou de condução, devem ser aconselhados sobre os efeitos sedativo e hipotensor potenciais da clonidina epidural.
- ❖ Eles também devem ser informados de que os efeitos sedativos podem ser aumentados por fármacos depressores do SNC como o álcool e barbitúricos, e que os efeitos hipotensores podem ser aumentados por opiáceos.

14. ORIENTAÇÃO AO PROFISSIONAL DE SAÚDE^{2,4}

- ❖ É essencial estar familiarizado com os dispositivos de infusão epidural contínua;
- ❖ Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados nos primeiros dias, avaliando sua resposta;
- ❖ A clonidina administrada pela via epidural é listada como um medicamento de risco elevado de potencial causador de dano quando utilizado incorretamente.
- ❖ Monitorar a frequência cardíaca e atenção quando atingir níveis próximos a margem de 56bpm devido ao risco hipotensor do uso do medicamento;
- ❖ A via de administração do medicamento é injetável, e a compatibilidade dele é com solução de SF 0,9%. Outras soluções não foram testadas;
- ❖ A administração epidural é contraindicada na presença de infecção no local da injeção, em pacientes sob terapia anticoagulante e naqueles com diátese hemorrágica.
- ❖ Observar os cateteres epidurais implantados nos pacientes pois há relatos de casos de infecções relacionadas ao uso de cateteres epidurais implantados. Verificar a ocorrência de

febre em paciente que esteja recebendo clonidina epidural podendo incluir a possibilidade de infecção relacionada com o cateter, tal como a meningite ou abscesso epidural.

❖ A clonidina epidural pode prolongar a duração dos efeitos farmacológicos dos anestésicos locais epidurais, incluindo tanto o bloqueio sensitivo quanto o motor.

❖ Em portadores de hipertensão, a interrupção brusca pode levar as crises hipertensivas graves, de consequências imprevisíveis.

15. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 – Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. Relação de medicamentos padronizados na SES/DF [Internet]. Brasília. [citado em 14 dez. 2020]. Disponível em: http://www.saude.df.gov.br/wp-conteudo/uploads/2017/12/Rela%C3%A7%C3%A3o-de-Medicamentos-REME_DF.pdf

2 – Clonidin® [Bula] [Internet]. São Paulo: Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda; 2016 [citado em 2020 dez. 26]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp

3 – Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. Caderno Técnico Diretoria de Assistência Farmacêutica - Versão 6; 2020. Brasília [citado em 26 dez. 2020].

4 – UpToDate [Internet]. Lexicomp, Inc. 2020. Clonidine: Drug information. Disponível em: <https://www.uptodate.com>. Assinatura necessária.

5 – Micromedex 2.0 [Internet]. Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics Inc. 2018. Clonidine [Citado em 26 dez. 2020]. Disponível em: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidenceexpert.DoIntegratedSearch?navitem=headerLogout#>

6 – Drugs.com [Internet]. Clonidine. [Citado em 26 dez. 2020] Disponível em: <https://www.drugs.com/international/clonidine.html>

7 – Presidência da República (Brasil), Casa Civil. Lei 5991 de 17 de Dezembro de 1973 – Dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e dá outras Providências. [Internet] [Citado em 26 dez. 2020]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l5991.htm

	Nome	Cargo	Data
Elaboração	« Josiane Lívia Leite e Souza »	«Farmacêutica»	«26/12/2020»
Revisão	« Antonio Marco Sant Anna Souza »	«Farmacêutica»	«05/03/2021»
Aprovação	«Walleska Fidelis Gomes Borges»	«Diretora de Assistência Farmacêutica»	«08/06/2021»
Atualização	«atualizadores»	«cargosatualizador»	«dt_criacao»