



Patrícia Medeiros de Souza  
Organizadora

# Farmacologia Clínica

Textos Informativos

Brasília, DF  
2017

**Organizadora:**

Patrícia Medeiros de Souza

**Colaboradores:**

Adriane Dallanora  
Aiessa Balest  
Andrezza Santos  
Angélica Pires Lucas  
Anna Rayk Guimarães  
Bezerra  
Antionielle Vieira  
Monclaro  
Bárbara de Oliveira  
Mariquito  
Bruna Rafaela Bezerra  
Gomes  
Chijioke Kevin  
ObikeAjuluOkeke  
Clarisse Danielli Silva  
Albergaria  
Dafny Oliveira de Matos  
Etienne Santos  
Felipe Ferreira  
Felipe Pinheiro  
Felipe Sousa Bandeira  
Gabriela Cabral Melo  
Netto  
Gleice Rocha Ferreira  
Borges  
Glivia Silva de Santana  
Glice Kelli  
Inaê Aquino  
Jaqueline de Oliveira  
Pinto Araújo  
Jessica Ferreira  
Jéssica Lucena de Oliveira  
João Carlos Sousa Maciel

João Gabriel Araújo  
Almeida  
José Bernardo De Souza  
Júlia Dantas  
Juliana Carvalho Rocha  
Alves Da Silva  
Juliana de Freitas Ferreira  
Juliana Kelly Barbosa de  
Andrade  
Kaian Amorim Teles  
Laisa Cherubin De  
Almeida  
Laise Ananias de Moraes  
Larissa Araújo  
Laurenio Sergio  
Leandro Pereira Ribeiro  
Neto  
Letícia da Costa D'Oliveira  
Ludmila Alvim Gomes  
Pinho  
Maiane Araújo  
Maísa Raposo Pereira de  
Araújo  
Manuella De Carvalho  
Capparelli Santa Maria  
Márcia Gabriela Fiusa  
Martins da Silva  
Márcia Taís Souza  
Marcus Túlio da Silva  
Maria Luiza Mendes  
Moreira Franco  
Mariana Duarte David  
Ladeia  
Mariza Bahiano Silva

Santos  
Miriam Braga Inácio  
Nadja Lobato  
Nana Marina Moreno dos  
Santos  
Nathalia Lobão Barroso de  
Souza  
Nidgia Ramonne  
Pedro André Carvalho de  
Alcântara  
Priscila dos Santos  
Dorneles  
Priscilla Azevedo  
Raissa Moraes  
Raphael Santana  
Renata Dantas Machado  
Rildo Costa Farias  
Simone Wense Dias  
Akonteh  
Solange Leite  
Stephanie Kelmyane  
Andrade de Carvalho  
Vanessa Barros Freire  
Talita Cristina  
Tayse Mendes Moraes  
Thais Cristina Marques  
Lima Costa  
Thais Cristina Marques  
Lima Costa Patrícia  
Medeiros  
Thales Barros dos Santos  
Valéria Santos da Silva  
Verônica Soares

**Formatação e normalização ABNT:**

Fernando Silva

**Capa:**

Lívia Maria Magalhães Chaves

F233 Farmacologia clínica: textos informativos / Patrícia  
Medeiros de Souza, organizadora. – Brasília, 2017.  
104 p.: il. ; 30 cm.

ISBN 978-85-54294-00-7.

1. Farmacologia clínica. I. Souza, Patrícia Medeiros  
de (org.).

CDU 615.03

# Sumário

---

Apresentação .....	4
Talidomida, o que Mudou com a RDC 11/2011 e o que a RDC 24/2012 acrescentou. ....	5
Eficácia, Efetividade e Protocolo com Indicações Clínicas da Albumina .....	14
Consumo de leite e anemia por deficiência de ferro .....	23
Manejo clínico do Rivaroxabana .....	32
Ciclofosfamida: Orientação Aos Pacientes.....	35
Compatibilidade da Anfotericina B e Antimicrobianos: Importância Clínica .....	38
Desmame De Medicamentos No Perioperatório: Manejos Clínicos .....	43
Interação do cálcio com fitato e oxalato .....	55
Nomograma de Heparina aplicado a caso clínico: Emprego do Esquema de Raschke para heparinização em paciente com diagnóstico de TVP e com alteração de função renal. ....	60
Parecer técnico: Estabilidade da Ciclofosfamida. ....	63
Hipercoagulabilidade na Síndrome Nefrótica .....	66
Necessidade de suplementação vitamínica na Síndrome de Down.....	72
Varfarina .....	81

# Apresentação

---

Os boletins informativos foram feitos de acordo com a demanda do serviço clínico do Hospital Universitário de Brasília utilizando-se para tanto a farmacologia baseada em evidências clínica.

A medicina baseada em evidências é o atendimento ao paciente utilizando como instrumento de decisão dados disponíveis em estudos conduzidos adequadamente. Estes dados fornecem o grau de recomendação para as condutas, sendo estas: A – estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência, B – estudos experimentais ou observacionais de menor consistência, C – relatos de casos e estudos não controlados, D – opinião de especialistas, baseadas em consensos ou estudos fisiológicos.

As considerações técnicas descrevem a fisiopatologia das doenças, os possíveis mecanismos de ação das interações, o manejo clínico e conclusão.

As principais bases de dados utilizadas foram: UptoDate, Micromedex; além de pesquisa feita no Medline sem restrição de datas, limitados em: Clinical Trial, Ensaio Clínico Randomizado e meta-análise. Considerou-se apenas periódicos disponíveis em *full-text* no Portal da CAPES. Foi utilizado como estilo de formatação o Estilo ABNT.

Os boletins informativos contemplam informações técnicas, direcionadas aos profissionais de saúde, objetivando fornecer dados com evidência clínica a respeito de interações medicamentosas frequentes em nível ambulatorial e hospitalar, que possam subsidiar o uso racional de medicamentos.

# Consumo de leite e anemia por deficiência de ferro

---

Patrícia Medeiros Souza  
Dafny Oliveira de Matos  
Letícia da Costa D'Oliveira  
Marcus Túlio da Silva

## Introdução

A deficiência de ferro e anemia por deficiência de ferro são problemas e condições médicas de saúde comuns em todo o mundo e observados corriqueiramente na prática clínica.<sup>5</sup> A anemia ferropriva resulta da interação de múltiplos fatores etiológicos, desde a ingestão deficiente de ferro, especialmente na forma heme, até o baixo nível socioeconômico, as precárias condições de saneamento e a alta prevalência de doenças infecto-parasitárias, principalmente as que provocam perdas sanguíneas crônicas.<sup>1-4</sup> A literatura tem demonstrado que o consumo de leite de vaca in natura apresenta-se como um consistente fator de risco para a ocorrência de anemia em crianças<sup>19-20</sup>, onde referem que um maior consumo de leite de vaca, cujo conteúdo de ferro é reduzido e de baixa biodisponibilidade, pode reduzir a quantidade total de ferro contida na dieta ou substituir outras possíveis fontes deste nutriente.<sup>20</sup>

Embora a prevalência de anemia por deficiência de ferro esteja diminuindo recentemente a deficiência de ferro continua ser a causa de alto escalão de anemia em todo o mundo.<sup>5</sup>

## Anemia por Deficiência de Ferro

A anemia ferropriva, ou anemia por deficiência de ferro é uma doença crônica e frequentemente assintomática, cuja a patogenese seria a incapacidade de produzir hemoglobina devido a falta de ferro. Fraqueza,

fadiga, dificuldade de concentração, e fraca produtividade do trabalho são os principais sintomas atribuídos a deficiência de ferro, porém ambos muito inespecíficos e portanto pode muitas vezes a dificuldade de diagnóstico. Todos esses sintomas são consequência da baixa entrega de oxigênio aos tecidos do corpo e diminuição da atividade de ferro contendo enzimas.<sup>5</sup>

A deficiência de ferro afeta mais de 2 bilhões de pessoas no mundo inteiro, sendo a deficiência de ferro a principal causa de anemia, como foi confirmado por análises de um grande número de relatórios sobre a fardo da doença em 187 países entre 1990 e 2010/14 e por uma pesquisa sobre o ônus da anemia em pessoas em risco, como as crianças pré-escolares.<sup>5</sup> No Brasil, estudos populacionais evidenciam que a anemia ferropriva é encontrada em diversas regiões, com alta prevalência. Em crianças menores de 5 anos, nos estados do Piauí, Pernambuco, Sergipe, Paraíba e na cidade de Salvador foram encontradas prevalências de 33,8, 46,7, 31,4, 36,3 e 46,4%, respectivamente.<sup>7-11</sup>

## **Funções do ferro no organismo e sua importância na dieta**

O ferro do organismo encontra-se associado a duas categorias de componentes: aqueles que têm função metabólica ou enzimática (componentes funcionais) e aqueles associados ao armazenamento.<sup>13</sup> Dessa maneira, o ferro é essencial para funções biológicas, incluindo a respiração, produção de energia, síntese de DNA e células proliferativas. O corpo humano evoluiu para conservar ferro de várias maneiras, incluindo a reciclagem de ferro após a quebra de vermelho células e a retenção de ferro, na ausência de um mecanismo de excreção. Contudo, níveis excessivos de ferro podem ser tóxicos, sendo a sua absorção limitada a 1 a 2 mg diariamente, e a maior parte do ferro necessário diariamente (cerca de 25 mg por dia ) é fornecido através reciclagem por macrófagos que fagocitam eritrócitos senescentes. Os dois últimos os mecanismos são controlados pelo hormônio hepcidina, que mantém o conteúdo corporal total de ferro dentro da normalidade, evitando tanto a deficiência quanto o excesso de ferro.<sup>5</sup>

A necessidade de ferro pode ser definida como a quantidade de ferro que deve ser absorvida para repor as perdas orgânicas, devendo ser considerado, nas crianças e adolescentes, um adicional para fazer face à expansão da massa celular vermelha e crescimento de tecidos corporais. Os requerimentos são inicialmente considerados em termos da necessidade de ferro absorvido e, posteriormente, são convertidos para estimativas dos requerimentos dietéticos de ferro, levando em conta a biodisponibilidade.<sup>5</sup>

### **Causas da anemia por deficiência de ferro**

A pobreza, desnutrição e fome são auto-explicativas causas de anemia na maioria dos casos. Além disso, a dieta à base de vegetais (ferro na forma não-heme) ou dieta com baixo consumo de alimentos animais (ferro na forma heme)<sup>5</sup>, outras causas comuns incluem as doenças, especialmente infecto-parasitárias que causam sangue perda crônica de sangue<sup>5</sup>, má absorção, entre outros.

Outro grande problema é que diversos autores têm demonstrado que as crianças com idade entre 6 e 24 meses apresentam maior vulnerabilidade à anemia.<sup>13,14-17</sup> A situação é ainda mais grave na faixa etária de 6 a 11 meses e a maior prevalência de anemia nessa faixa etária deve-se, provavelmente, a fatores de risco, como o desmame precoce com introdução de leite de vaca e/ou dieta à base de legumes e cereais (alimentos de baixa biodisponibilidade de ferro), prematuridade, baixo peso ao nascer e infecções frequentes.<sup>6,18</sup> Assim o leite materno é um alimento muito importante na alimentação das crianças, especialmente até o segundo ano de vida, chegando a constituir a maior fonte de energia e o aporte de ferro fica mais comprometido quando o leite de vaca é introduzido precocemente e passa a ser o principal alimento, substituindo ou complementando uma refeição salgada.<sup>13</sup> Estudos mostram o quanto é precoce a introdução do leite de vaca e que o volume de leite consumido diminui à medida que aumenta a idade da criança. Conseqüentemente, a criança passa a receber um maior aporte de energia e ferro, provavelmente devido à introdução de outros alimentos não-lácteos<sup>19-20</sup>. Male et al. demonstraram que o mais importante fator dietético de risco para a

anemia foi a introdução precoce do leite de vaca e que a duração da alimentação com esse leite teve a mais forte e mais consistente influência negativa sobre a hemoglobina e os indicadores do estado nutricional de ferro. Para cada mês de alimentação com leite de vaca, houve uma redução de 2 g/l na hemoglobina das crianças com 12 meses de idade.<sup>13</sup>

## **Fatores dietéticos que influenciam a biodisponibilidade do ferro**

Existem dois tipos de ferro na dieta: ferro não-heme, que é o presente em ambos os alimentos de origem vegetal e tecidos animais e o ferro heme, que vem de hemoglobina e da mioglobina e está presente em alimentos de origem animal. O ferro heme é estimado em contribuir 10-15% da ingestão total de ferro em populações de carnívoros, mas devido à sua absorção ser maior e mais uniforme (estimada em 15-35%), poderia contribuir em 40% do ferro total absorvido (4,5). O ferro não-heme é bem menos absorvido que o ferro heme. Todos os ferros não-heme dos alimentos que entram no trato digestivo, são absorvida de forma comum e na mesma extensão e dependerão do equilíbrio entre os fatores que inibirão ou facilitarão a sua absorção, além do estado do indivíduo.<sup>13</sup>

## **Biodisponibilidade do ferro na dieta**

Dois fatores principais influenciam a absorção de ferro: a função homeostática da mucosa intestinal, na qual a absorção do ferro aumenta quando as reservas diminuem, e a interação do ferro alimentar com outros constituintes da dieta. Para assegurar uma dieta adequada, é necessário levar em consideração não apenas a quantidade desse mineral, mas também a sua biodisponibilidade.<sup>1, 13</sup>

Alguns alimentos de origem vegetal e comum na dieta, como o feijão, a lentilha, a soja e os vegetais verde-escuros (acelga, couve, brócolis, mostarda) possuem grandes quantidades de ferro, porém de baixa biodisponibilidade.<sup>13</sup>



Existem componentes dietéticos que podem aumentar ou diminuir a biodisponibilidade. Entre os que aumentam, podem-se citar as carnes (boi, peixes e aves) e o ácido ascórbico. Já os fatores que diminuem, encontram-se os fitatos (presente em cereais), o oxalato (vegetais folhosos), os polifenóis (altas concentrações no café e no chá), a fosfotina, uma proteína ligada ao ferro e encontrada na gema do ovo, e o cálcio (leite, queijo).

As carnes (boi, peixes e aves) atuam por um provável mecanismo de redução do efeito inibitório dos polifenóis e fitatos sobre a absorção de ferro não-heme aumentando a biodisponibilidade do ferro heme.<sup>21</sup>

O ácido ascórbico age mantendo o ferro não-heme dos alimentos no estado ferroso, que é mais solúvel e biodisponível quando o pH do intestino está elevado. Além disso, o ácido ascórbico também influencia no transporte e armazenamento do ferro no organismo.<sup>21</sup> Um estudo mostrou que a ingestão de 100mg de ácido ascórbico (em fórmula líquida semi-sintética) aumenta a absorção de ferro em 4,14 vezes, enquanto que a adição da mesma quantidade de ácido ascórbico a uma refeição padrão contendo carne, batatas, e leite aumentou a absorção de ferro em apenas 67%.<sup>21</sup> Em outro estudo, a adição de 100mg de ácido ascórbico (em fórmula líquida) contendo 85 mg de fitato-P aumentou a absorção do ferro 3,14 vezes.<sup>21</sup>

Café e chá são bebidas amplamente consumidas com refeições ou diretamente após as refeições. Estas bebidas têm um elevado teor de compostos fenólicos, que inibem fortemente a absorção de ferro não-heme (13, 21, 24). Uma xícara de chá (<200 ml) reduz a absorção de ferro em cerca de 75-80%. Um chá verde comum, por exemplo, pode reduzir a absorção de ferro em 83%. Uma xícara de café (<150 ml) reduz a absorção de ferro em aproximadamente 60%. Um estudo observou que quando chá ou café foi servido com uma refeição contendo <100 g carne, a inibição da absorção de ferro foi reduzido em 50%.<sup>21</sup>

Estudos mostraram que a ingestão de uma dose de referência de ferro (5 mg de Fe), com um nível de absorção de aproximadamente 40%, juntamente com uma porção de apenas um ovo, corresponde a uma redução de 27% na absorção do ferro.<sup>21</sup>

Cálcio em quantidades habituais frequentes compete com o ferro por ligações com substâncias importantes na via absorptiva, inibindo tanto a

absorção de ferro heme quanto de ferro não-heme.<sup>21</sup> A inibição foi observada em uma quantidade de cálcio (em refeição) de cerca de 50 mg, sendo que essa inibição foi máxima com um conteúdo de 300-600 mg.<sup>13</sup>

### **Biodisponibilidade do ferro no leite de vaca**

Alimentos que são fontes de proteína na dieta podem tanto aumentar como diminuir a absorção de ferro não-heme. Os tecidos animais (carne bovina, de porco, fígado, frango e peixe) aumentam a absorção desse micronutriente. Por outro lado, a caseína e as proteínas do soro do leite de vaca constituem a fração protéica da maioria das fórmulas e alimentos infantis e têm influência negativa na absorção do ferro, principalmente ao se considerar as necessidades aumentadas das crianças em razão de seu crescimento acentuado.<sup>13</sup>

O leite de vaca tem duas proteínas mais comumente encontradas que são a caseína e as proteínas do soro. A caseína constitui cerca de 80% das proteínas totais, cuja digestão é mais difícil em relação às proteínas do soro, pois exige maior secreção de ácido clorídrico para adequar o pH do estômago e permitir sua digestão pela pepsina. A lactose é o principal açúcar presente no leite e suas funções são: fornecer energia, promover a absorção do cálcio e desenvolver a flora microbiana intestinal adequada. Quanto aos lipídios, a composição de ácidos graxos no leite de vaca estão predominantemente os ácidos graxos saturados, assim quanto maior o tamanho da cadeia e mais saturado é o ácido graxo, menor é a sua absorção. O leite de vaca é pobre em ácido linoléico e vitamina E, além de conter quantidades excessivas de sódio, potássio e proteínas<sup>13</sup>. O leite de vaca é pobre em ferro (cerca de 0,2-0,5 mg de ferro por litro), e apresenta uma baixa biodisponibilidade. O leite de vaca também apresenta baixo conteúdo de vitamina C, considerado um fator estimulador da absorção de ferro, e alto teor de cálcio e fósforo, fatores inibidores da absorção de ferro.<sup>13</sup>

Dessa maneira observa-se a influência negativa do consumo do leite de vaca sobre a concentração de hemoglobina e conseqüentemente o aparecimento de anemia por deficiência de ferro, sendo que diversos autores

sugerem dois mecanismos para explicar isso: um efeito diluidor, em razão da baixa concentração de ferro no leite de vaca, e um efeito inibidor, que estaria relacionado à presença de cálcio no leite de vaca e proteínas do soro, elementos inibidores da absorção do ferro.<sup>13</sup>

## Considerações Finais

Dentre inúmeros problemas graves de saúde pública que acometem países em desenvolvimento, pode-se destacar a anemia ferropriva, ou, anemia por deficiência de ferro, em especial nas crianças menores de 1 ano, que têm necessidades extremamente elevadas de ferro em relação às demais fases da vida. Após o período de aleitamento materno exclusivo (aproximadamente 6 meses de idade) o fornecimento de alimentos complementares ricos nesse nutriente torna-se essencial. O leite de vaca fresco ou pasteurizado é, frequentemente, introduzido precocemente ou substituído pelo leite materno, o que pode causar alguns transtornos para a saúde da criança. A introdução precoce ou a substituição do leite materno por leite de vaca fresco ou pasteurizado podem trazer alguns transtornos para a saúde da criança. Isso pode ocorrer, pois ele interfere na absorção do ferro, devido a presença de quantidades excessivas de minerais e proteínas nesse tipo de leite. Portanto, recomenda-se que o leite e seus derivados não sejam consumidos junto a outros alimentos fontes de ferro.

## Referências bibliográficas

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases**: Technical Report Series, 797. Geneva: WHO, 1990.
2. SZARFARC, S. C.; SOUZA, S. B. Prevalence and risk factors in iron deficiency and anemia. **Arch Latinoam Nutr**, v. 47, 1997.
3. MARTINS, I. S. et al. As determinações biológica e social da doença: um estudo de anemia ferropriva. **Rev Saude Publica**, n. 21, p. 73-89, 1987.
4. CROMPTON, D. W.; WHITEHEAD, R. R. Hookworm infections and human iron metabolism. **Parasitology**, n. 107, p. 137-45, 1993.

5. CAMASCHELLA, C. Iron-deficiency anemia. **N Engl J Med**, v. 372, n. 19, p. 1832-1843, 7 mai. 2015.
6. UNICEF; UNU; WHO ; MI. **Preventing iron deficiency in women and children**: technical consensus on key issues: technical workshop. New York: UNICEF, 1998.
7. UNICEF; GOVERNO DO PIAUÍ. **Crianças e adolescentes no Piauí: saúde, educação e trabalho**. Teresina: UNICEF, 1992.
8. INAN; IMIP ; UFPE ; SES. **II Pesquisa estadual de saúde e nutrição: saúde, nutrição, alimentação e condições sócio-econômicas no Estado de Pernambuco**. Recife: INAN, 1998.
9. SES-SE; UFBA. **III Pesquisa de saúde materno-infantil e nutrição do Estado de Sergipe**: PSMISE/98. Brasília: SES-SE, 2001.
10. OLIVEIRA, R. S. et al. Magnitude, distribuição espacial e tendência da anemia em pré escolares da Paraíba. **Rev Saúde Pública**, n. 36, p. 26-32, 2002.
11. ASSIS, A. M.; BARRETO, M. L. **Condições de vida, saúde e nutrição na infância em Salvador**. Salvador: UFBA, 2000.
12. MONTEIRO, C. A.; SZARFARC, S. C. Estudo das condições de saúde das crianças no Município de São Paulo, SP (Brasil), 1984-1985: Vanemia. **Rev Saude Publica**, n. 21, p. 255-260, 1987.
13. OLIVEIRA, M. A.; OSÓRIO, M. M. Cow's milk consumption and iron deficiency anemia in children. **J Pediatr (Rio J)**, v. 81, n. 5, p. 361-367, set./out. 2005.
14. SICHIERI, R. **Anemia nutricional em crianças menores de 5 anos do Município de São Paulo**: papel da dieta na determinação de sua prevalência. 1987. Tese (Doutorado) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1987.
15. SILVA, L. S.; GIUGLIANI, E.R.; AERTS, D. R. Prevalência e determinantes de anemia em crianças de Porto Alegre, RS, Brasil. **Rev Saúde Pública**, n. 35, p. 66-73, 2001.
16. OSÓRIO, M. M.; LIRA, P. I.; ASHWORTH, A. Prevalence of anemia in children 6-59 months old in the state of Pernambuco, Brazil. **Pan Am J Public Health**, n. 10, p. 101-107, 2001.
17. NEUMAN, N. A. et al. Prevalência e fatores de risco para anemia no Sul do Brasil. **Rev Saúde Pública**, n. 34, p. 53-63, 2000.
18. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Complementary feeding of Young children in developing countries**: a review of current scientific knowledge. Geneva: WHO, 1998.
19. ASSIS, A. M. et al. Níveis de hemoglobina, aleitamento materno e regime alimentar no primeiro ano de vida. **Rev Saude Publica**, n. 38, p. 543-551, 2004.
20. HADLER, M. C.; COLUGNATI, F. A.; SIGULEM, D. M. Risks of anemia in infants according to dietary iron density and weight gain rate. **Prev Med**, n. 39, p. 713-721, 2004.

21. HALLBERG, L.; HULTHÉN, L. Prediction of dietary iron absorption: an algorithm for calculating absorption and bioavailability of dietary iron. **Am J Clin Nutr.**, v. 71, n. 5, p. 1147-1160, mai. 2000. Errata em: Am J Clin Nutr, v. 72, n. 5, p. 1242, Nov. 2000; Am J Clin Nutr, v. 74, n. 2, p. 274, ago. 2001; Am J Clin Nutr, v. 84, n. 5, p. 1253, nov. 2006.