



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.

Necessidade de suplementação vitamínica na Síndrome de Down

Andrezza Santos
Jessica Ferreira
Márcia Taís Souza

A Síndrome de Down (SD), também conhecida como a trissomia do cromossomo 21, a qual pode ocorrer por trissomia simples, translocação ou mosaïcismo, é uma condição humana geneticamente determinada. Trata-se de uma das desordens cromossômicas mais comuns e uma das principais causas de retardo mental. As pessoas com SD, que são estimuladas de forma adequada, têm chance de ter uma vida saudável e com plena inclusão social. Existem diferenças no aspecto físico e também com relação ao desenvolvimento entre as pessoas com SD, porém há um consenso da comunidade científica de que não se atribuem graus à SD [1].

1. Classificação para Síndrome de Down

A Classificação Internacional de Doenças (CID) representa a doença principal e associações, que compõem o diagnóstico clínico. De acordo com essa classificação, a SD recebe o código Q - 90 que pode ser subdividido em:

- Q 90.0 - SD, trissomia do 21, por não disjunção meiótica.
- Q 90.1 - SD, trissomia do 21, mosaïcismo por não disjunção mitótica.
- Q 90. 2 - SD, trissomia 21, translocação.
- Q 90. 9 - Síndrome de Down, não específica.

Já a Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF) tem por objetivo auxiliar na gestão do caso com relação ao diagnóstico, proposição terapêutica e, principalmente, acompanhamento do

paciente. Esta classificação utiliza como critério de avaliação dois grandes domínios:

- Funcionalidade: funções do corpo, suas atividades e participação.
- Incapacidade: deficiência, limitações e restrição em atividades e na participação.

A CIF também relaciona esses fatores com os aspectos ambientais e contextuais nos quais o indivíduo está inserido como o acesso a atenção à saúde e o suporte familiar emocional e financeiro [1].

1. Diagnóstico

O diagnóstico clínico é feito a partir do reconhecimento de características físicas típicas como pregas palpebrais oblíquas para cima, epicanto (prega cutânea no canto interno do olho), sinófris (união das sobrancelhas), base nasal plana, face aplanada, protusão lingual, palato ogival (alto), orelhas de implantação baixa, pavilhão auricular pequeno, cabelo fino, clinodactilia do 5º dedo da mão (5º dedo curvo), braquidactilia (dedos curtos), afastamento entre o 1º e o 2º dedos do pé, pé plano, prega simiesca (prega palmar única transversa), hipotonia, frouxidão ligamentar, excesso de tecido adiposo no dorso do pescoço, retrognatia, diástase (afastamento) dos músculos dos retos abdominais e hérnia umbilical [1].

O diagnóstico da Síndrome de Down pode ser feito levando em consideração todos os sintomas ou apenas parte destes sintomas. A presença de apenas uma dessas características não é o suficiente para realizar tal diagnóstico. Já o diagnóstico laboratorial pode ser feito a partir do primeiro ano de vida [1].

2. Disfunções

As desordens cromossômicas que originam a Síndrome de Down também estão relacionadas com uma variedade de patologias clínicas. As principais incidências patológicas nesses indivíduos são: alterações na tireoide, estresse oxidativo, envelhecimento precoce, alterações no trato gastrintestinal, redução da densidade óssea, doença cardíaca congênita, distúrbios do sistema imunológico, diferentes distúrbios bioquímicos, entre outras [2, 3, 4].

3.1 Tireóide

A disfunção na tireóide é a anormalidade endócrina mais frequente em indivíduos com Síndrome de Down. Sendo o hipotireoidismo a alteração mais comum. A disfunção pode ser tanto congênita quanto adquirida em qualquer idade após o nascimento. Em crianças com SD, o hipotireoidismo pode aparecer ainda na primeira infância como uma característica subclínica. Durante esta fase de desenvolvimento a distribuição da frequência dessa alteração é semelhante para ambos os sexos [2].

3.2 Estresse Oxidativo

Há evidências crescentes que em indivíduos com Síndrome de Down ocorre um aumento do estresse oxidativo, que pode estar envolvido na maior parte das patologias associadas com a síndrome, bem como no envelhecimento acelerado observado nestes indivíduos. A super expressão do gene superóxido dismutase que está codificado no cromossoma 21, resulta em um aumento de espécies reativas de oxigênio, devido a um excesso de produção de peróxido de hidrogênio. Essas espécies reativas de oxigênio podem gerar lesão oxidativa no DNA, proteínas e lipídios [2].

3.3 Trato gastrointestinal

Cerca de 12% das crianças com Síndrome de Down apresentam anormalidades no trato gastrointestinal, sendo principalmente: atresia duodenal (malformação do duodeno), fístula tráqueo esofágica (comunicação anormal entre traquéia e esôfago), estenose pilórica (diminuição da luz do piloro), defeitos na cavidade oral e na arcada dentária. Devido a esses fatores elas preferem consumir alimentos constituídos por carboidratos simples e que sejam fáceis de mastigar e engolir. Frutas e legumes às vezes são rejeitados por essas crianças, por apresentarem dificuldades de consumirem. Logo, a baixa ingestão desses alimentos pode levar a vários tipos de deficiências nutricionais [3].

3.4 Densidade óssea

Há evidências de que indivíduos com síndrome de Down apresentam uma menor densidade óssea em relação aos indivíduos que não possuem a síndrome. A densidade mineral óssea durante a infância e adolescência é importante para a determinação da massa óssea da fase adulta. Apesar de sua maior parte ser influenciada pela genética, outros fatores como nutrição e atividade física podem ajudar o indivíduo a otimizar a densidade mineral óssea. Estudos confirmam que a associação de exercício físico e ingestão de suplementos de cálcio resultam em um efeito sinérgico sobre o aumento da massa óssea em indivíduos saudáveis [4].

3. Problemas nutricionais na Síndrome de Down

Como visto anteriormente no tópico 3.3, relativo às anormalidades do trato gastrointestinal em crianças com Síndrome de Down, as referidas disfunções ocasionam deficiências nutricionais. Podem-se listar ao menos 18 vitaminas e nutrientes que se acham em menor quantidade do que o recomendado em crianças com Síndrome de Down. Dentre estes, estão as vitaminas A, C, E, do complexo B (B1, B2, B6, B12 e ácido fólico), o zinco, o

cálcio, o sódio, o potássio, o fósforo, o selênio, o magnésio, o manganês, o iodo e o ferro [3].

Dentre os mencionados acima, é importante destacar os problemas associados à deficiência de zinco e às deficiências relacionadas com as vitaminas hidrossolúveis (vitaminas do complexo B).

O zinco (Zn) é o responsável pela estabilização da estrutura tridimensional da enzima superóxido dismutase (SOD). Esta enzima possui sua atividade elevada na Síndrome de Down devido à superexpressão de genes presentes no cromossomo 21 [9].

Deficiências minerais relacionadas ao zinco são amplamente reportadas em crianças com Síndrome de Down. Os efeitos deletérios provenientes da deficiência de zinco são crescimento corporal irregular, a qual afeta a estatura do indivíduo, diminuição da imunidade e desregulação da atividade tireoidiana (mais comumente levando ao hipotireoidismo). O zinco também é um mineral preponderante para o metabolismo de ácidos nucleicos e para a expressão gênica. Além disso, o zinco é um importante componente de muitas enzimas [3].

As vitaminas hidrossolúveis, isto é, pertencentes ao complexo B são responsáveis pelo desenvolvimento intelectual. Este fator é de fundamental importância quando associado a um quadro de Síndrome de Down. Indivíduos com Síndrome de Down apresentam notável déficit intelectual, o qual pode ser avaliado por meio do Quociente de Inteligência (QI). Nesses pacientes, o QI varia entre 35 e 70 [3].

A deficiência de vitamina B1 promove fraqueza, constipação e mobilidade diminuída. A deficiência de vitamina B2 pode ocasionar rachaduras nos lábios e nos cantos da boca, alterações na língua, sangramento gengival e conjuntivite. Quanto à vitamina B6, sua carência é responsável por retardo mental, atividade física reduzida e falta de concentração. Quando há a deficiência das vitaminas B6, B12 e ácido fólico, observam-se concentrações anormais no sangue de crianças com Síndrome de Down [3].

Tendo em vista as várias alterações fisiológicas e metabólicas, em especial as relacionadas à dificuldade de absorção de determinadas vitaminas e nutrientes que a síndrome de Down pode acarretar, faz-se necessário em alguns casos a suplementação de vitaminas em crianças com Síndrome de Down. Afim de, sanar determinadas carências nutricionais que essas crianças possam vir a apresentar.

4. Suplementos nutricionais

5.1 Vitaminas Lipossolúveis e Outros Antioxidantes

Os antioxidantes vitaminas C, E e A, os flavonóides e carotenóides são extremamente importantes na intercepção dos radicais livres e podem ser obtidos através da dieta. Frutas, legumes e verduras como: mamão, brócolis, laranja, vinho, cenoura, tomate são fontes de antioxidantes. As vitaminas C, E e o β -caroteno são excelentes antioxidantes, capazes de seqüestrar com grande eficiência os radicais livres. A administração de agentes antioxidantes pode representar uma nova abordagem na inibição dos danos provocados pelo excesso de radicais livres [5].

A vitamina C (ácido ascórbico) da dieta é absorvida de forma rápida e eficiente. Estudos demonstram um possível papel protetor no desenvolvimento de tumores. A vitamina E é um componente dos óleos vegetais e possui quatro formas diferentes α , β , γ e δ -tocoferol, sendo o α -tocoferol a forma antioxidante mais abundante. Evidências indicam que essa vitamina impede ou minimiza danos como câncer, artrite, catarata e envelhecimento. A vitamina A desempenha um papel importante no crescimento e na diferenciação celular. Estudos mostraram que o consumo de alimentos ricos em vitaminas A e C pode diminuir a incidência de câncer retal e de cólon. O β – caroteno, precursor da vitamina A também possui ação antioxidante [5].

5.2 Vitaminas (Hidrossolúveis)

Sinet et al. demonstrou que a taxa de superóxido dismutase é mais elevada em indivíduos com Síndrome de Down se comparado a indivíduos normais [7]. Níveis enzimáticos estão geralmente aumentados em indivíduos com Síndrome de Down, especialmente em relação a enzimas associadas ao estresse oxidativo, como já foi mencionado anteriormente.

As vitaminas hidrossolúveis, isto é, aquelas que pertencem ao complexo B, geralmente atuam como co-enzimas nos processos metabólicos, e, por essa razão, essas vitaminas tendem a promover maior atividade enzimática. Em um estudo crossover placebo-controlado, 15 crianças com Síndrome de Down receberam uma alta dose de suplementos minerais e multivitamínicos. Neste estudo a maioria dos pais reportaram efeitos adversos tais como, rubor, falta de elasticidade na pele e vômitos ocasionais. Outro problema foi a palatabilidade, a qual ocasionou uma baixa adesão ao tratamento (duas crianças saíram do estudo por se recusarem a tomar a preparação). Os pais das crianças contornaram o problema da palatabilidade por meio da adição da preparação em pudins, picolés e bebidas. Quanto ao rubor e ao vômito, esses problemas foram contornados pela administração gradativa da preparação (aumento lento da dose durante 4 dias até que se chegasse na dose diária apropriada) e pela administração após as refeições [8].

5.3 Minerais

Cálcio

Em um ensaio clínico randomizado, 48 crianças entre 7 e 12 anos de idade participaram de um programa de suplementação de cálcio associado a exercício físico. As crianças foram divididas em quatro grupos: exercício sem cálcio, exercício com cálcio, cálcio sem exercício e sem exercício e sem cálcio. Os resultados mostraram que a densidade mineral óssea de todas as crianças melhorou de forma significativa, especialmente das crianças que realizaram as atividades físicas juntamente com a ingestão de cálcio e dieta rica em alimentos constituídos por leite [4].

5. Considerações Finais

A criança precisa de um suporte nutricional adequado para o seu pleno desenvolvimento. Quando se trata de uma criança com Síndrome de Down esta necessidade nutricional aumenta porque já há um déficit bem estabelecido de nutrientes incluindo o cálcio, zinco, vitaminas hidrossolúveis (complexo B), bem como de vitaminas lipossolúveis (vitamina A, E, dentre outros). O sistema gastrintestinal também não propicia a absorção adequada dos nutrientes. Uma hipótese seria que além da deficiência nutricional, que haja uma maior tendência ao desenvolvimento de tumores.

A pergunta final é: deve ser feita a suplementação de micronutrientes para esta criança?

Diversos estudos descritos mostraram benefícios nesta suplementação. Ainda existem poucos estudos randomizados duplo-cegos que se destinam a elucidar a eficácia e segurança da suplementação vitamínica em criança com Síndrome de Down.

A administração de cálcio pode suprir uma deficiência bem como o efeito adverso pode ser a deposição em paredes de vasos, facilitando a formação de ateromas e complicações cardiovasculares. O cálcio compete com o ferro e se for administrado em refeições ricas pode haver uma hipocalcemia bem como uma anemia.

O certo seria um acompanhamento com uma nutricionista especializada em condições especiais para que a suplementação seja alimentar. Os estudos de suplementação de microminerais em crianças com Síndrome de Down ainda são escassos e necessita-se de estudos adicionais.

Referências bibliográficas

1. DIRETRIZES de atenção à pessoa com síndrome de Down. Brasília: Ministério da Saúde. 2012.
2. CAMPOS, C.; CASADO, A. Oxidative stress, thyroid dysfunction & Down syndrome. **Indian J Med Res**, v. 142, n. 2, p. 113-119, 2015.
3. MAZUREK, D.; WYLA, J. Down syndrome - genetic and nutritional aspects of accompanying disorders. **Rocz Panstw Zakl Hig**, v. 66, n. 3, p. 189-194, 2015.
4. PARISOTTO, E. B. et al. Antioxidant intervention attenuates oxidative stress in children and teenagers with Down syndrome., v. 35, n. 6, p. 1228-1236, 2014.
5. BIANCHI, M. L. P.; ANTUNES, L. M. G. Free radicals and the main dietary antioxidants. **Rev. Nutr., Campinas**, v. 12, n. 2, p. 123-130, mai./ago. 1999.
6. BLAIR, C. K. et al. Vitamin supplement use among children with Down's syndrome and risk of leukaemia: a Children's Oncology Group (COG) study. **Paediatr Perinat Epidemiol**, v. 22, n. 3, p. 288-295, mai. 2008.
7. SINET, P. M. et al. Trisomie 21 et superoxide dismutase-1 (APO-A) **Experimental Cell Research**, n. 97, p. 47-55, 1976.
8. BIDDER, R. T. et al. The effects of multivitamins and minerals on children with Down syndrome. **Dev Med Child Neurol**, v. 31, n. 4, p. 532-537, 31 ago. 1989.