



Patrícia Medeiros de Souza
Organizadora

Farmacologia Clínica

Textos Informativos

Brasília, DF
2017

Organizadora:

Patrícia Medeiros de Souza

Colaboradores:

Adriane Dallanora	João Gabriel Araújo	Santos
Aiessa Balest	Almeida	Miriam Braga Inácio
Andrezza Santos	José Bernardo De Souza	Nadja Lobato
Angélica Pires Lucas	Júlia Dantas	Nana Marina Moreno dos Santos
Anna Rayk Guimarães Bezerra	Juliana Carvalho Rocha	Nathalia Lobão Barroso de Souza
Antionielle Vieira	Alves Da Silva	Nidgia Ramonne
Monclaro	Juliana de Freitas Ferreira	Pedro André Carvalho de Alcântara
Bárbara de Oliveira	Juliana Kelly Barbosa de Andrade	Priscila dos Santos Dorneles
Mariquito	Kaian Amorim Teles	Priscilla Azevedo
Bruna Rafaela Bezerra Gomes	Laisa Cherubin De Almeida	Raissa Moraes
Chijioke Kevin	Laise Ananias de Moraes	Raphael Santana
ObikeAjuluOkeke	Larissa Araújo	Renata Dantas Machado
Clarisse Danielli Silva	Laurenio Sergio	Rildo Costa Farias
Albergaria	Leandro Pereira Ribeiro Neto	Simone Wense Dias
Dafny Oliveira de Matos	Letícia da Costa D'Oliveira	Akonteh
Etienne Santos	Ludmila Alvim Gomes Pinho	Solange Leite
Felipe Ferreira	Maiane Araújo	Stephanie Kelmyane
Felipe Pinheiro	Maísa Raposo Pereira de Araújo	Andrade de Carvalho
Felipe Sousa Bandeira	Manuella De Carvalho	Vanessa Barros Freire
Gabriela Cabral Melo Netto	Capparelli Santa Maria	Talita Cristina
Gleice Rocha Ferreira	Márcia Gabriela Fiusa	Tayse Mendes Moraes
Borges	Martins da Silva	Thais Cristina Marques Lima Costa
Glivia Silva de Santana	Márcia Taís Souza	Thais Cristina Marques Lima Costa
Glice Kelli	Marcus Túlio da Silva	Patrícia Medeiros
Inaê Aquino	Maria Luiza Mendes Moreira Franco	Thales Barros dos Santos
Jaqueline de Oliveira	Moreira Franco	Valéria Santos da Silva
Pinto Araújo	Mariana Duarte David	Verônica Soares
Jessica Ferreira	Ladeia	
Jéssica Lucena de Oliveira	Mariza Bahiano Silva	
João Carlos Sousa Maciel		

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.

Talidomida, o que Mudou com a RDC 11/2011 e o que a RDC 24/2012 acrescentou.

Patrícia Medeiros
Laise Ananias de Moraes
Valéria Santos da Silva
Juliana de Freitas Ferreira
Kaian Amorin Teles
Mariana Duarte David Ladeia
Nana Marina Moreno dos Santos
Priscila dos Santos Dorneles
Rildo Costa Farias
Simone Wense Dias Akonteh
Tayse Mendes Moraes
Glivia Silva de Santana
Jaqueline de Oliveira Pinto Araújo
João Carlos Sousa Maciel
Pedro André Carvalho de Alcântara
Thais Cristina Marques Lima Costa

Histórico da talidomida

A talidomida é um fármaco que foi sintetizado em 1953 em uma pequena indústria farmacêutica alemã a partir de uma série de eventos fortuitos, quando buscava-se por novos antibióticos.^{1,2} Ela foi comercializada a partir de 1957 e teve o seu uso explorado em todo o mundo como sedativo-hipnótico, tendo tornado o fármaco mais consumido na Alemanha Ocidental para o tratamento da insônia.^{1,2} Porém, em pouco tempo foi possível notar que o seu uso sem um controle adequado desencadeia sérias reações adversas, entre elas a teratogênese. Esses efeitos teratogênicos foram notados em 1960 quando o fármaco era tomado nos três primeiros meses de gestação, o que provocava a deformação fetal conhecida como focomelia, que é o encurtamento dos membros próximo ao corpo, trazendo ao indivíduo características de uma foca.^{1,3}

Logo após as descobertas das reações adversas, o fármaco teve a comercialização suspensa em quase todos os países. No Brasil, a retirada do mercado ocorreu somente por volta de 1964 e 1965. Entretanto, na prática, nunca deixou de ser utilizado no Brasil. Isso ocorreu porque em 1965 o médico israelita Jacob Sheskin descobriu, também de modo fortuito, que o fármaco poderia ser usado com sucesso no tratamento da hanseníase, propiciando, assim, a volta da comercialização desse fármaco em todo o mundo.^{2,4}

A volta da venda da talidomida associada a pouca informação para a população, além do precário controle na distribuição para mulheres hansênicas grávidas, causou, mais uma vez, uma onda de vítimas. A partir desse momento da história, foi observada a necessidade de criação de forma de controle e regulação para a utilização da talidomida. No Brasil, como primeiro ato para tentar reaver os prejuízos causados pelo descaso, o governo sancionou a Lei 7.070, de 20 de dezembro de 1982, a qual deu direito às vítimas de receber de forma vitalícia uma pensão alimentícia. Mas, foi somente com a publicação da Portaria nº 63, de 4 de julho de 1994, é que foi proibido a utilização de medicamentos que contenham a talidomida por mulheres em idade fértil. Em 1997, foi publicada a Portaria nº 354, de 15 de agosto de 1997, a qual regula a fabricação, a produção, a comercialização, a prescrição e a dispensação de tudo o que conter talidomida em sua formulação.³

Em 1998, nos EUA, foi aprovado o uso da talidomida para o tratamento cutâneo e manifestações do eritema nodoso hansênico e, juntamente, foi criado pelo fabricante do fármaco um rígido programa de controle de prescrição, dispensação e uso, programa esse conhecido como Sistema de Educação em Segurança e Prescrição da Talidomida (S.T.E.P.S, do inglês System for Thalidomide Education and Prescribing Safety).⁵ No Brasil, em 2011, foi publicada a RDC 11, de 22 de março de 2011, a qual veio para melhorar e complementar o controle sobre a talidomida e ainda incluir normas, como a informatização no controle e dispensação.

Hoje, sabe-se que a talidomida também pode ser usada para o tratamento do lupus, câncer, leucemia, vitiligo, aftas, tuberculose, o que mostra que o fármaco é importante e funcional, mas que sem o devido controle continuará a fazer novas vítimas.³

QUADRO 1. Comparação entre as legislações: RDC nº 11/2011 Versus Portaria nº 354/97 versus RDC nº 24/2012

RDC nº 11/2011	Portaria nº 354/1997
CONDIÇÕES GERAIS	
Qualquer atividade (produzir, armazenar, vender, etc.) com a substância Talidomida ou medicamento que a contenha é obrigatório a obtenção de Autorização Especial (ANVISA).	
Somente é liberada a obtenção de Autorização Especial para: - Indústrias farmoquímicas autorizadas - Laboratórios oficiais fabricantes do medicamento Talidomida	A Autorização Especial era liberada para empresas que comprovassem possuir condições técnicas.
Os casos de utilização de Talidomida com a finalidade de ensino e/ou pesquisa técnico científica – solicita à Anvisa Autorização Especial Simplificada para Estabelecimentos de Ensino e Pesquisa.	
Proibido qualquer atividade com a substância ou medicamento que a contenha em estabelecimentos de comércio farmacêutico e correlatos.	
Proibido distribuir amostras-grátis e propaganda com a substância Talidomida ou medicamento que a contenha.	

INDICAÇÃO	
<p>Indicação prevista para o tratamento com a Talidomida:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hanseníase: reação hansênica tipo eritema nodoso tipo II. - DST/AIDS: úlcera aftóide idiopática em pacientes portadores de HIV/AIDS. - Doença crônico-degenerativa: lúpus eritematoso sistêmico e doença enxerto contra hospedeiro. 	
INDICAÇÃO (Acrescentado pela RDC nº 11/2011)	
- Mieloma Múltiplo.	
INDICAÇÃO (Acrescentado pela RDC nº 24/2012)	
+ Doenças crônico-degenerativas: lúpus eritematoso discoide e lúpus eritematoso cutâneo subagudo	
FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO TALIDOMIDA	
Somente por laboratórios oficiais de acordo com a programação do Ministério da Saúde.	Efetuada por laboratórios oficiais para atender a programas oficiais. No entanto, era permitido, em caráter complementar, para a iniciativa privada.
CADASTRAMENTO E CREDENCIAMENTO	
<p>A autoridade sanitária competente deve:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Credenciar as unidades públicas dispensadoras do medicamento Talidomida (Formulário para Credenciamento de Unidades Públicas Dispensadoras – validade um ano). - Cadastrar os prescritores do medicamento Talidomida (Formulário para Cadastramento dos Prescritores de Talidomida). <p>A Área de Assistência Farmacêutica das Secretarias Estaduais de Saúde devem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cadastrar os usuários de Talidomida. <p>Elaboração do Cadastro Nacional de Usuários de Medicamento à base de Talidomida</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ministério da Saúde – responsável pela criação e manutenção. - Secretarias Estaduais de Saúde – responsáveis pela alimentação de informações. 	
PRESCRIÇÃO	
Realizada por meio de Notificação de Receita de Talidomida acompanha do Termo de Responsabilidade/Esclarecimento.	
<p>Caso excepcional – prescrição para mulheres em idade fértil.</p> <ul style="list-style-type: none"> - exclusão de gravidez pelo uso de método sensível. - comprovação de utilização de, no 	<p>Caso excepcional – prescrição para mulheres em idade fértil era necessário:</p> <ul style="list-style-type: none"> - exclusão de gravidez em curso. - quando indispensável à utilização e

<p>mínimo, dois métodos efetivos de contracepção, sendo pelo menos um de barreira.</p>	<p>esgotados todos os outros recursos terapêuticos. - cumpridas as exigências: os casos sejam encaminhados para unidades de referência, devidamente justificado através de relatório de encaminhamento pormenorizado preenchido por médico responsável pelo caso; os serviços de referência constituíam comitês de ética médica para apreciação desses casos; seja assegurado o uso de métodos contraceptivos que impeçam a ocorrência de gravidez durante a utilização da droga.</p>
NOTIFICAÇÃO DE RECEITA DE TALIDOMIDA	
<p>Autoriza a dispensação. - deve conter somente o medicamento talidomida. - validade em toda unidade federativa. - quantidade dispensada, máximo, para tratamento de 30 dias. - na cor branca.</p>	
<p>Validade por 20 dias e em duas vias.</p>	<p>Validade por 15 dias e não especificava o número de vias.</p>
<p>Pessoal e intransferível.</p>	
TERMO DE RESPONSABILIDADE/ESCLARECIMENTO	
<p>▪ Termo de Responsabilidade/Esclarecimento assinado pelo prescritor e pelo paciente. 3 vias: prontuário, unidade pública dispensadora e paciente.</p>	<p>▪ Termo de Responsabilidade era assinado pelo prescritor. 2 vias: prontuário e Coordenação Estadual do Programa pertencente.</p>
DISPENSAÇÃO	
<p>▪ Dispensado somente por farmacêutico. Mediante apresentação da Notificação de Receita de Talidomida e Termo de Responsabilidade/Esclarecimento.</p>	<p>▪ Mediante apresentação da Notificação de Receita de Talidomida. Receber no ato da dispensação o Termo de Esclarecimento.</p>
<p>No ato da dispensação (farmacêutico): - preencher os campos existentes na Embalagem Secundária. - orienta o paciente sobre o uso correto, conforme prescrição médica, e os riscos relacionados.</p>	
<p>Notificação de Receita de Talidomida: 1ª via: devolvida ao paciente e carimbada (comprovante de dispensação). 2ª via: retida na unidade pública dispensadora.</p>	
<p>Proibida a violação da embalagem</p>	

secundária para dispensação.	
Proibido o fracionamento do medicamento Talidomida.	
ESCRITURAÇÃO E BALANÇOS	
<p>Escriturar toda a movimentação do estoque em livros físicos ou informatizados. Os livros devem ser preenchidos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pelo responsável técnico. - todos os campos. - em ordem cronológica. - atualizado no prazo máximo de 7 dias. 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Livro de Registro Específico para a substância ou o medicamento Talidomida (anexo IX) <ul style="list-style-type: none"> - Indústria farmoquímica e farmacêutica. - Arquivamento por 5 anos. ▪ Livro de Registro para Movimentação do Medicamento à base de Talidomida (anexo X) <ul style="list-style-type: none"> - Unidades públicas dispensadoras. - Arquivamento por 10 anos. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Relação Mensal de Venda <ul style="list-style-type: none"> - Arquivamento por 5 anos. ▪ Livros de Registros <ul style="list-style-type: none"> - Arquivamento por 10 anos. <p>Consolidado de informações das notificações de receitas.</p>
Todo estabelecimento – elaborar balanços.	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Balanços: Trimestrais. Anuais. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Balanços: Mensais. Trimestrais. Anuais.
GUARDA DA TALIDOMIDA	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nas unidades públicas dispensadoras: <ul style="list-style-type: none"> Sob chave Acesso restrito Acesso monitorado Sob responsabilidade do 	

<p>responsável técnico Local destinado a guarda exclusiva (Talidomida e Portaria nº 344/2010)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nos hospitais: Proibido estoque fora da farmácia hospitalar. ▪ Ambiente doméstico (paciente): O prescriptor deve orientar a guardar <ul style="list-style-type: none"> Local seguro. Local fechado. Local que evite o acesso de outras pessoas. 	
EMBALAGEM	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ A embalagem primária deve conter: <ul style="list-style-type: none"> - a identificação e a concentração do produto (cor preta Pantone Processo Black C) - Frases (letras pretas e legíveis): <ol style="list-style-type: none"> a) "Uso sob Prescrição Médica."; b) "Sujeito a Retenção de Receita."; e c) "Proibida a Venda no Comércio."; - Frases (em destaque e em cor vermelha Pantone Vermelho 485 C): <ol style="list-style-type: none"> a) "Proibida para mulheres grávidas ou com chance de engravidar."; b) "Talidomida causa o nascimento de crianças sem braços e sem pernas."; c) "Este medicamento é só seu, não passe para ninguém."; e d) "Este medicamento não provoca aborto." - círculo, em cor preta Pantone Processo Black C, com a palavra ATENÇÃO em cor vermelha Pantone Vermelho 485 C. 	<p>Embalagem primária:</p> <ul style="list-style-type: none"> - impressa em cor preta e em destaque de forma legível e clara o desenho indicativo (pictograma) de um rosto de mulher tomando o medicamento inserido em um círculo cortado por um "X" indicativo de proibição tendo ao lado os dizeres: <ul style="list-style-type: none"> • proibido para mulheres em idade de ter filhos • pode causar o nascimento de crianças sem braços e sem pernas
<p>Embalagem secundária deve conter: Parte frontal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - a identificação e a concentração do produto (cor preta Pantone Processo Black C). - frase: "Talidomida causa o nascimento de crianças sem braços e sem pernas." (letras vermelhas, Pantone Vermelho 485 C). 	<p>Embalagem secundária deve conter: Parte frontal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - a identificação e a concentração do produto (letras vermelhas). - Texto em letras legíveis: "Talidomida pode causar o nascimento de crianças sem braços e sem pernas" (letras pretas). "Não deixe que isto aconteça na sua

<p>- imagem, não identificável, de uma criança acometida pela Síndrome da Talidomida.</p> <p>- Texto: "Proibida para mulheres grávidas ou com chance de engravidar. (Lei nº 10.651 de 16/04/03 e RDC nº 11, de 22 março de 2011)" (em faixa de cor preta com em letras brancas em Pantone Processo Black C).</p> <p>- Frase: "Uso sob Prescrição Médica." e "Sujeito a Retenção de Receita." (em faixa de cor vermelha com letras brancas em Pantone Vermelho 485 C).</p>	<p>família" (letras vermelhas).</p> <p>- desenho indicativo (pictograma) de um rosto de mulher tomando o medicamento inserido em um círculo de no mínimo 20 mm de diâmetro, cortado por um "X" vermelho indicativo de proibição.</p> <p>- frase: "proibido para mulheres em idade de ter filho" (letras brancas e legíveis).</p> <p>- frase: "sujeito a retenção de receita" (letras pretas).</p>
FARMACOVIGILÂNCIA	
	
DEVOLUÇÕES	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ O prescritor e o dispensador devem orientar ao paciente a devolução do medicamento Talidomida às unidades públicas dispensadoras, nos casos: <ul style="list-style-type: none"> - Interrompido o uso. - Medicamento vencido. - Medicamento violado. - Medicamento avariado. - Outras condições que impeçam o uso. 	
DESCARTE	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Na unidade publicada dispensadora, o estoque destinado ao descarte: <ul style="list-style-type: none"> - Manter em local identificado, segregado e trancado com chave. - Realizar registro da quantidade e localização. 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Descarte exclusivo por incineração, após autorização da autoridade sanitária competente pela emissão do Termo de Incineração. 	

FISCALIZAÇÃO	
Compete as autoridades sanitárias competentes dos Estados, Municípios e Distrito Federal, quando necessário a participação da Anvisa fiscalizar qualquer atividade relacionada à substância Talidomida.	
DISPOSIÇÕES FINAIS	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ A substância Talidomida segue as exigências estabelecidas na Portaria SVS/MS nº 344/98 E Portaria nº 6/99. 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Proibido doação de substância Talidomida e medicamento à base de Talidomida. 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Responsabiliza o Ministério Público a promover campanhas permanentes de educação sobre o uso da Talidomida. 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Responsabiliza o Ministério da Saúde, Secretarias de Saúde e autoridades sanitárias a realizar treinamento periódico e permanente para profissionais de saúde sobre as determinações da RDC nº 11/2011. 	

RDC nº 11/2011 = Portaria nº 354/97

RDC nº 11/2011 ≠ Portaria nº 354/97

Acrescentado pela RDC nº 11/2011

+ Acrescentado pela RDC nº 24/2012

Considerações Finais

A resolução 11/2011 acrescenta o mieloma múltiplo na prescrição da talidomida, possibilita a utilização desse fármaco em mulheres em idade fértil desde que haja dois métodos anticoncepcionais, incluindo um de barreira, restringe a utilização da receita na região onde foi prescrito, muda a validade da receita de 15 dias para 20 dias, institui os órgãos oficiais como os únicos que podem fabricar o medicamento e acrescenta o termo de responsabilidade que deve ser assinado pelo paciente e pelo médico, devendo ficar arquivado por um período de 10 anos. O prescritor deve avaliar os benefícios da utilização da talidomida, informar os efeitos adversos ao paciente e informar que as mudanças da resolução objetivam a racionalização do uso de medicamentos que apresentam margem de segurança pequena.

Referências bibliográficas

1. TEIXEIRA, L.; FERREIRA, L. **História da talidomida: do seu dramático passado ao seu futuro promissor..** Disponível em: <<http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0506/talidomida/histria.htm>>. Acesso em: 28 abr. 2011.
2. LIMA, L. M.; FRAGA, C. A. M.; BARREIRO, E. J. O renascimento de um fármaco: talidomida. **Química Nova**, v. 24, n. 5, p. 683-688, 2001.
3. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DOS PORTADORES DA SÍNDROME DA TALIDOMIDA. **O que é talidomida.** Disponível em: <<http://www.talidomida.org.br/oque.asp>>. Acesso em: 28 abr. 2011.
4. KIVIVUORI, S. M.; ANTTILA, P. Thalidomide in oncological and hematological diseases. **Duodecim**, v. 126, n. 12, p. 1413-1419, 2010.
5. ZELDIS J. B. et al. S.T.E.P.S.: a comprehensive program for controlling and monitoring access to thalidomide. **Clin Ther**, v. 21, n. 2, p. 319-330, 1999.

Eficácia, Efetividade e Protocolo com Indicações Clínicas da Albumina

Nathalia Lobão Barroso de Souza

A albumina é uma proteína essencial encontrada no plasma sanguíneo e corresponde a 50-60% das proteínas plasmáticas. O fígado é responsável pela sua produção, em uma taxa de aproximadamente 10-12 g de albumina por dia, o que corresponde a 0,2 g/kg de peso corpóreo.^{1,2}

Com o objetivo de direcionar o uso da albumina de modo racional e adequado, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) realizou a Consulta Pública nº 99, de 11 de novembro de 2003, para que fossem apresentadas críticas e sugestões acerca da resolução que aprovaria as Diretrizes para o uso de Albumina.³ Findo o prazo estipulado, em maio de 2004 se obteve a aprovação da Resolução RDC nº 115.⁴

Legislação Brasileira com Indicações Clínicas⁴

A ANVISA, por meio da Resolução RDC nº 115 de 10 de maio de 2004, preconizou as Diretrizes para o uso de Albumina. A RDC nº 115/2004 estabelece a definição de albumina, a forma de obtenção das soluções e as indicações clínicas para o uso com base em estudos clínicos disponíveis na literatura.⁴

Segundo essa resolução, as concentrações disponíveis de soluções de albumina são: 4%, 5%, 20% e 25%. São provenientes do fracionamento industrial do plasma sanguíneo.⁴

A figura 1 mostra as indicações formais para utilização da albumina, que são aquelas em que há trabalhos de alto nível de evidência mostrando a eficácia da albumina no tratamento dos pacientes; entretanto, não quer dizer que não haja alternativas terapêuticas. A figura 2 apresenta as indicações

discutíveis, as quais, na literatura, os resultados ainda não conflitantes; nessas indicações o uso da albumina pode ser eventualmente feito até evidências mais conclusivas. Há também as indicações não fundamentadas, presentes na figura 3, em que os trabalhos mostram que o uso de albumina não traz nenhum benefício para os pacientes.⁴

QUADRO 1. Indicações formais do uso de albumina segundo a RDC nº 115/2004.

1. Para o preenchimento da bomba de circulação extracorpórea (CEC) em cirurgias cardíacas
2. Para tratamento de pacientes com ascites volumosas, por paracenteses repetidas.
3. Após paracenteses evacuadoras nos pacientes com ascites volumosas.
4. Como líquido de reposição nas plasmaféreses terapêuticas de grande monta (retirada de mais de 20 mL/kg de plasma por sessão).
5. Para prevenção da síndrome de hiperestimulação ovariana no dia da coleta do óvulo para fertilização in vitro.
6. Para pacientes com cirrose hepática e síndrome nefrótica, quando houver edemas refratários aos diuréticos e que coloquem em risco iminente a vida dos pacientes.
7. Grandes queimados, após as primeiras 24 horas pós-queimadura.
8. No pós-operatório de transplante de fígado, quando a albumina sérica for inferior a 2,5g%.

QUADRO 2. Indicações discutíveis do uso de albumina segundo a RDC nº 115/2004.

1. Em pacientes críticos com hipovolemia, hipoalbuminemia e má-distribuição hídrica.
2. Hiperbilirrubinemia do recém-nato por doença hemolítica peri-natal (DHPN).
3. Em pacientes com cirrose que apresentem peritonite bacteriana espontânea.

QUADRO 3. Indicações não fundamentadas do uso de albumina segundo a RDC nº 115/2004.

1. Correção de hipoalbuminemia.
2. Correção de perdas volêmicas agudas, incluindo choque hemorrágico.
3. Tratamento de pacientes com cirrose hepática ou com síndrome nefrótica.
4. Peri-operatório, exceto nos casos mencionados anteriormente.

Eficácia e Segurança

Após a publicação das Diretrizes para o Uso da Albumina, em 2004, vários estudos têm sido publicados com o objetivo de avaliar as indicações clínicas do uso da albumina.

- Um dos grandes questionamentos da literatura é quanto ao uso de albumina para reposição volêmica. A RDC nº 115/2004 dita essa indicação como não fundamentada, o que pode ser ratificada por estudos posteriores a aprovação dessa resolução.⁴ O estudo *The Saline versus Albumin Fluid Evaluation (SAFE)*, o qual foi conduzido de forma multicêntrica, randomizada e duplo-cego, teve por objetivo avaliar a mortalidade de uma população de pacientes de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) que recebiam albumina ou solução salina para reposição volêmica. A conclusão final desse estudo foi que os desfechos foram similares entre ambos os grupos após 28 dias de acompanhamento, o que mostra que os tratamentos seriam equivalentes. Entretanto, vale lembrar que esse estudo possuía uma população heterogênea, sendo necessários outros estudos com populações mais específicas.⁵ A recente revisão Cochrane acerca do uso de soluções coloides e cristaloides para reposição volêmica em pacientes críticos mostrou que não há evidência de superioridade das coloides sobre as cristaloides. Como os coloides não estão associados a um aumento na sobrevida e, ainda, são consideravelmente mais caros do que cristaloides, é difícil ver como o seu uso fora do contexto de ensaios clínicos randomizados, em subgrupos de pacientes de interesse particular, pode ser justificado.⁶
- Outro estudo de grande valia para o entendimento das indicações da albumina é o *Sepsis in European Intensive Care Units (SOAP)*, o qual foi uma coorte multicêntrica observacional que teve por objetivo investigar pacientes com sepse. Tendo em vista o amplo uso de albumina, pôde-se avaliar o uso da albumina, a situação clínica do pacientes e a taxa de mortalidade associada. Os pacientes que fizeram uso de albumina apresentaram maior taxa de mortalidade em 30 dias, maior taxa de mortalidade na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e maior mortalidade

hospitalar. Contudo, como o SOAP não teve um delineamento no que diz respeito à administração da albumina em UTI, há variáveis que possam interferir na conclusão do estudo, como, por exemplo, o fato de não ter havido acompanhamento dos níveis plasmáticos de albumina.⁷

- Foi mostrado em uma meta-análise de 2012 que o uso de albumina reduz a mortalidade e a morbidade de pacientes com ascites volumosas, submetidos a paracenteses de grande volume, quando comparada a tratamentos alternativos como solução hipertônica e dextrano. Segundo esse estudo, a administração de albumina nessas condições também reduz a probabilidade de ocorrer disfunção circulatória pós-paracentese (OR 0,39; IC 95%), hiponatremia (OR 0,58; IC 95%) e morte (OR 0,64; IC 95%).⁸
- As diretrizes da ANVISA preconizam a utilização de albumina para síndrome da hiperestimulação ovariana, entretanto, o estudo clínico randomizado de Bellver *et al.* (2003), com um total de 976 mulheres, não observou diferenças significativas em termos de desfechos. Com isso, a conclusão tomada seria que o uso da albumina não apresentaria benefícios para prevenção da síndrome da hiperestimulação ovariana, porém são necessários mais estudos tendo em vista seu uso desde a década de 90 para esses fins.⁹

QUADRO 4. Administração de Albumina Humana

Administração de Albumina Humana	
Forma Farmacêutica	Solução injetável 20%
Via de administração ¹⁰	Via intravenosa
Velocidade de infusão ¹¹	a. Paciente com histórico de doença cardíaca ou circulatória: entre 5 a 10 mL/min para evitar aumento súbito de pressão arterial. b. Paciente com volume sanguíneo baixo a normal: para evitar expansão rápida de volume, administrar não mais do que 1 a 2 mL/min.
Compatibilidade ¹⁰	Compatível com sangue total, plasma ou glicose, lactato de sódio ou cloreto de sódio.
Incompatibilidade em Y ¹²	Drotrecogina alfa, gordura emulsão, micafungina, midazolam, vancomicina, verapamil.
Diluição ¹⁰	Apenas em soluções de glicose 5% ou de cloreto de sódio 0,9%*
Armazenamento ¹⁰	Sob-refrigeração, entre 2 a 8°C**
Estabilidade ¹⁰	4 horas após abertura do frasco

* Não diluir com água esterilizada para injeção, pois a solução ficará hipotônica, podendo resultar em hemólise potencialmente fatal, insuficiência renal aguda, hiponatremia ou edema cerebral.¹⁰

** Não usar soluções que foram congeladas, ou se estiverem turvas ou com sedimentos.¹⁰

Para administrar a Albumina Humana, a dosagem em gramas pode ser calculada pela seguinte fórmula, segundo a bula do medicamento:¹³

$$\text{Dose (g)} = [\text{Proteínas totais necessárias (g/L)} - \text{Proteínas totais existentes (g/L)}] \times \text{volume do plasma (L)} \times 2$$

Onde: o volume do plasma fisiológico pode ser calculado como aproximadamente 40 mL/kg de peso corporal.

Segundo a revisão de Liembruno *et al.* (2009), uma outra forma de estimar a dose de albumina a ser administrada é por meio da equação abaixo. Vale lembrar que como as fórmulas são aproximadas, recomenda-se o monitoramento laboratorial da concentração proteica recebida.¹⁴

$$\text{Dose (g)} = [2,5 \text{ g/dL} - \text{concentração atual de albumina (g/dL)}] \times \text{peso corporal (kg)} \times 0,8$$

Onde: 2,5 g/dL é a concentração desejada de albumina;

0,8 é o coeficiente para cálculo do volume plasmático.

A velocidade de infusão deve ser ajustada de acordo com as circunstâncias e indicações individuais, como pode ser observado na figura 4, podendo ser de 1 a 2 mL/minuto. O tempo máximo de administração é de 3 horas. Durante plasmaférese, em especial, a velocidade de infusão não deve exceder 30 mL/minuto.¹³ A dose da albumina pode seguir as equações acima; entretanto, a figura 5 explicita as doses usadas em casos particulares.

Indicações clínicas inadequadas:^{4,14}

- Hipoalbuminemia na ausência de edema ou hipotensão aguda;
- Subnutrição;
- Cicatrização de feridas;
- Choque não-hemorrágico;
- Ascites responsivas a diuréticos;
- Nas primeiras 24 horas de queimados;
- Enteropatias com perda de proteínas e má absorção;
- Pancreatite aguda ou crônica;
- Hemodiálise.

Principais indicações clínicas: 4,14

- Paracenteses de grande volume (> 5,0L);
- Plasmaférese terapêutica;
- Peritonite bacteriana espontânea, quando em associação com antibióticos;
- Cirrose hepática com ascites refratárias;
- No período pós-operatório, após o transplante de fígado, para controlar a ascite e edema periférico, para substituir a perda de fluido ascítico dos tubos de drenagem, se albumina <2,5 g/dL com um hematócrito > 30%;
- Síndrome nefrótica, em pacientes com albumina < 2g/dL, com hipovolemia e/ou edema pulmonar;
- Queimados, após as primeiras 24 horas e com comprometimento > 30% da superfície corpórea.

QUADRO 5. Esquemas de Administração de Albumina Humana em Casos Particulares

Esquemas de Administração de Albumina	
Criança	
<ul style="list-style-type: none"> • Hipovolemia¹² 	0,5 – 1,0 g/kg/dose Dose máxima: 6g/kg/dia
Adulto	
	Dose usual: 25 g – A dose inicial deve ser repetida em 15-30 minutos em casos de resposta inadequada. Não ultrapassar 250 g em 48 horas.
<ul style="list-style-type: none"> • Hipovolemia¹² 	0,5 – 1,0 g/kg/dose – Repetir quando necessário Obs.: Deve ser considerado após resposta insuficiente com terapia cristalóide e contra-indicação de colóides não proteicos.
<ul style="list-style-type: none"> • Pós-paracenteses de grande volume (> 5,0 L)¹² 	5-8 g a cada litro removido ou um total de 50 g para paracentese maior que 5,0 L. Obs.: Administrar logo após o procedimento para evitar complicações pós-procedimento

	(por exemplo, hipovolemia, hiponatremia e comprometimento renal).
<ul style="list-style-type: none"> • Peritonite bacteriana espontânea em pacientes cirróticos¹² 	Iniciar com 1,5 g/kg, seguido de 1g/kg no 3º dia (em conjunto com terapia antimicrobiana apropriada).
<ul style="list-style-type: none"> • Grandes queimados – 24 horas após a queimadura* 14 	1-2 g/kg/dia se: <ol style="list-style-type: none"> a. Albumina < 1 g/dL (ponto final de 2 g/dL); b. Albumina de 1-2 g/dL e o paciente não tolera uma alimentação entérica ou tem edema do tecido maciço ou disfunção pulmonar, o que pode ser agravada por uma baixa pressão oncótica (ponto final de 2 g/ dL).

* Não há indicação de administração de albumina nas primeiras 24 horas da queimadura, pois é o período em que a permeabilidade capilar aumenta.¹⁴

Precaução quanto ao uso de albumina

Apesar de a albumina ser um hemoderivado, a priori facilmente tolerada, ela pode desencadear reações imediatas do tipo alérgicas com febre, calafrios, náuseas, vômitos, hipotensão, urticária, aumento da salivação, e efeitos sobre a respiração e sobre a frequência cardíaca. As infusões mais rápidas, a uma velocidade de 20-50 mL/minuto, podem causar uma queda brusca da pressão arterial sistêmica e, em indivíduos idosos e aqueles com risco de insuficiência cardíaca congestiva, podendo levar a uma descompensação do quadro, principalmente em soluções mais concentradas de albumina.^{12,13,14}

As soluções de albumina devem ser usadas com cautela em pacientes com comprometimento renal ou hepático devido à alta carga proteica.¹³ A administração em pacientes com restrição a sódio deve ser cautelosa tendo em vista que as preparações de albumina contêm cerca de 130- 160 mEq de sódio por litro.¹⁴

Referências Bibliográficas

1. ROTHSCHILD, M. A.; ORATZ, M.; SCHREIBER, S. S. Albumin synthesis. **N Engl J Med**, v. 286, n. 14, p. 748-756, abr. 1972.
2. BOLDT, J. Use of albumin: an update. **Br. J. Anaesth**, v. 104, n. 3, p. 276-284, jan. 2010.
3. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Consulta Pública nº 99, de 11 de novembro de 2003**.
4. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Resolução RDC nº 115, de 10 de maio de 2004**. Aprova as Diretrizes para o uso de Albumina.
5. FINFER, S. et al. SAFE Study Investigators: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. **Engl J Med**, v. 350, n. 22, p. 2247-2256, mai. 2004.
6. PEREL, P.; ROBERTS, I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 13, n. 6, jun. 2012.
7. VINCENT, J. L. Is albumin administration in the acutely ill associated with increased mortality?: results of the SOAP study. **Crit Care**, v. 9, n. 6, p. 745-754, 2005.
8. BERNARDI, M. et al. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. **Hepatology**, v. 55, n. 4, p. 1172-1181, abr. 2012.
9. BELLVER, J. et al. Intravenous albumin does not prevent moderate-severe ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk IVF patients: a randomized controlled study. **Hum Reprod**, v. 18., n. 11, p. 2283-2288, nov. 2003.
10. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Formulário Terapêutico Nacional: Rename 2010**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
11. DRUGDEX: banco de dados. Disponível em: <<http://www.thomsonhc.com>>. Acesso em: 15 out. 2012.
12. ALBUMIN. In: **UpToDate**: banco de dados. Disponível em: <<http://www.uptodate.com>>. Acesso em: 12 out. 2012.
13. ALBUMINA Humana 20%. São Paulo: Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda. Bula de remédio
14. LIUMBRUNO, G. et al. Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins. **Blood Transfus**, n. 7, p. 216-234, 2009.

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.⁵ 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.¹⁻⁴ 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 crianças¹⁹⁻²⁰, 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.²⁰

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.⁵

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.⁵

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.⁵ 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.⁷⁻¹¹

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.¹³ 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.⁵

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.⁵

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)⁵, outras causas comuns incluem as doenças, especialmente infecto-parasitárias que causam sangue perda crônica de sangue⁵, má absorção, entre outros.

Outro grande problema e que diversos autores têm demonstrado é que as crianças com idade entre 6 e 24 meses apresentam maior vulnerabilidade à anemia.^{13,14-17} 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.^{6,18} 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.¹³ 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-lácteos¹⁹⁻²⁰. 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.¹³

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.¹³

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.^{1, 13}

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.¹³

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.²¹

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.²¹ 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%.²¹ 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.²¹

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%.²¹

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.²¹

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.²¹ 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.¹³

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.¹³

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 proteínas¹³. 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.¹³

Dessa maneira observa-se a influencia 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.¹³

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**: PESMISE/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.

Manejo clínico do Rivaroxabana

Bruna Rafaela Bezerra Gomes

Raissa Moraes

A rivoraxabana é usada no tratamento da trombose venosa profunda (TVP), embolia pulmonar, e para reduzir seu risco recorrente. Usado na trombopprofilaxia pós-operatória em pacientes que se submeteram a cirurgia de substituição da bacia ou do joelho, prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial não valvular¹⁻³.

Esse medicamento é um inibidor direto do fator Xa, que controla a geração de trombina, molécula que desempenha um papel central na homeostase. A inibição do fator Xa pode resultar na inibição de 1000 moléculas de trombina^{2,3}.

Dose

A dose usada para o tratamento da trombose venosa profunda é uma dose inicial de 15mg de 12/12h com comida durante 3 semanas seguida de 20mg de 24/24h com comida^{1,4}.

Farmacocinética

A rivoraxabana apresenta ligação à proteína plasmática de 92 a 95%. Devido a essa grande porcentagem da ligação, deve ser feito ajuste de dose nos pacientes que apresentam hipoalbumemia¹.

O medicamento não deve ser usado em pessoas com clearance menor que 15ml/min e naqueles em hemodiálise, além de ser contraindicado nos hepatopatas com quadro de coagulopatia, pessoas com menos de 50kg, 18 anos, grávidas e lactantes¹.

Esse medicamento deve ser sempre administrado com alimento, já que isso se prolonga o tempo até à concentração máxima, porém a concentração máxima no plasma e AUC são aumentadas⁵.

Como a rivaroxabana é substrato do CYP450 3A4 e de glicoproteínas – p, devem ser avaliadas as possíveis interações com os medicamentos que sofrem metabolismo nesse mesmo citocromo, tais como antifúngicos e inibidores de proteases do HIV, pois as interações podem diminuir ou aumentar a ação do medicamento^{1,3,5}.

Manejo clínico ^{1,6}

Para o início do tratamento com a Rivaroxabana, deve ser observado se a pessoa está em uso de algum outro anticoagulante, para que se possa fazer o manejo adequado de início do tratamento, assim como ao se descontinuar o tratamento, deve ser observado que medicamento será administrado para que se faça o manejo.

Quando se está em uso de varfarina, deve-se descontinuar a varfarina e iniciar o rivaroxaban até INR menor que 3, segundo a recomendação americana ou até o INR menor que 2,5 segundo a recomendação canadense. Ao término do tratamento com rivaroxabana, onde se inicie o uso da varfarina, deve se administrar a varfarina 24 horas após a descontinuação da Rivaroxabana. Segundo as recomendações do Canadá, deve-se continuar o rivaroxaban junto com a Varfarina até o INR ficar maior ou igual a 2 e assim descontinuar a Rivaroxaban, além de quando estiver administrando Varfarina e Rivaroxaban o INR deve ser monitorado a cada 24 horas e só depois que tiver o resultado fazer o ajuste de dose da Rivaroxabana.

Caso se esteja em tratamento com heparina não-fracionada, deve-se administrar os dois medicamentos ao mesmo tempo, fazendo a descontinuação da heparina. Já para passar do tratamento da rivoraxabana para heparina não-fracionada, inicia-se infusão contínua da heparina não fracionada 24 horas depois da última dose da rivaraxabana.

Para os outros anticoagulantes que não heparina não-fracionada e varfarina, para as recomendação americana se inicia a rvoraxabana a noite, 2

horas após a retirada do anticoagulante. A recomendação canadense fala que para aqueles com dose profilática de anticoagulante, a rivoraxabana deve ser iniciada 6 horas depois da última dose profilática. Já para a mudança de tratamento da rivoraxabana para o anticoagulante, este deve ser administrado 24 horas depois da última dose do rivoraxaban.

Referências bibliográficas

1. UPTODATE: banco de dados. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/>>. Acesso em: mai. 2013. Acesso mediante assinatura.
2. SAMAMA, M. M. The mechanism of action of rivaroxaban: an oral, direct Factor Xa inhibitor: compared with other anticoagulants. **Thromb Res**, v. 127, n. 6, p. 497-504, jun. 2011.
3. CABRAL, K. P. Pharmacology of the new target-specific oral anticoagulants. **J Thromb Thrombolysis**, 5 mai 2013.
4. SWEETMAN, S. (ed.). **Martindale**: the Complete Drug Reference: banco de dados. London: Pharmaceutical Press. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>. Acesso mediante assinatura.
5. GÓMEZ-OUTES, A. et al. Potential role of new anticoagulants for prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients. **Vasc Health Risk Manag**, n. 9, p. 207-228, 2013.
6. GUYATT, G. H. et al. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. **Chest**, v. 141, n. 2, p. 7-47, 2012.

Ciclofosfamida: Orientação Aos Pacientes

Antonielle Vieira Monclaro
Felipe Ferreira
Felipe Sousa Bandeira
Leandro Pereira Ribeiro Neto
Maísa Raposo Pereira de Araújo
Márcia Gabriela Fiusa Martins da Silva
Miriam Braga Inácio
Nadja Lobato
Renata Dantas Machado
Stephanie Kelmyane Andrade de Carvalho

O que devo saber antes de começar a tomar Ciclofosfamida?

1) Devo beber água, mas quanto e por que?

Você deve beber muita água por dia, no mínimo 2 litros (4 garrafinhas de água), isso vai ajudar a evitar os sintomas causados pela ciclofosfamida.^{1,2} Se você tiver problema nos rins (não puder tomar muita água), pergunte ao médico quanta água você pode beber.

2) O tratamento pode causar feridas na boca (conhecido como mucosite). Que cuidados posso ter para evitar e tratar essas feridas?

Cuidados para evitar feridas na boca:

- Escovar bem os dentes depois das refeições com escovas macias e pasta de dente de criança;
- Conversar com um nutricionista sobre a alimentação durante o tratamento e necessidade de suplementação;
 - Não Fumar;
 - Não tomar bebidas alcoólicas, refrigerante e sucos cítricos, como Tampico® e Xtapa®;
 - Evitar alimentos muito frios ou muito quentes;
 - Evitar alimentos com: temperos apimentados, ácidos, muito sal;
 - Preferir alimentos pastosos ou batidos no liquidificador;
 - Alimentos como: pudins, mingaus, vitaminas, gelatina, sopas batidas com carne, frango e/ou peixe, leite e preparados, pois possuem muitas calorias e são ricos em proteínas;^{3,4}

3) A Ciclofosfamida pode causar enjojo. O que fazer para diminuir a vontade de vomitar?

- 👍 Comer antes de sentir fome, devagar, com pequenas e frequentes refeições, de 2h em 2h, pois a fome pode aumentar o enjojo;
- 👍 Evitar alimentos muito picantes, gordurosos e doces;
- 👍 Evitar alimentos e bebidas quentes;
- 👍 Evitar beber líquidos durante as refeições;
- 👍 Ficar longe da cozinha durante o preparo dos alimentos
- 👍 Comer em ambiente ventilado e agradável; ⁴

4) Durante o tratamento posso sentir fraqueza e cansaço. Que alimentos podem ajudar a prevenir a anemia?

Consulte o médico ou nutricionista se você pode comer esses alimentos.

- Alimentos de origem animal, como frango, peixe e principalmente carne vermelha;
- Legumes e verduras de cor verde escuros, como couve, brócolis e espinafre.
- Feijão, ervilha e outros grãos.

- Combinar os vegetais com fontes de vitamina C, laranja, tangerina (mexerica), limão, acerola.

- Evitar tomar leite, queijo, requeijão, iogurtes e outros derivados junto ou perto do horário de almoço e jantar. ^{5,6}

5) A ciclofosfamida pode passar pelo xixi, cocô e suor para as pessoas perto de mim. Que cuidados tenho que ter em casa depois de tomar o medicamento?

- Quando usar o vaso sanitário dar descarga três vezes com a tampa fechada, fazer isso até três dias depois que tomou a ciclofosfamida. Finalizar a limpeza do vaso com água sanitária.

- No banho: primeiro lavar as mãos, depois o rosto e a cabeça, em seguida a barriga, costa, braços e cateter (se tiver), depois lavar as pernas e os pés e por último lavar as regiões genital e anal (partes íntimas). Ao final do banho, lave as mãos novamente. ^{7,8}

6) Quais os cuidados que devem ter caso eu esteja acamado?

- É importante que a pessoa que for limpar xixi, cocô, suor ou vômito esteja sempre usando luvas e material descartável. Todos os materiais devem ser jogados em dois sacos plásticos bem fechados.

Referências Bibliográficas

1. KOO, T. Y. et al. Water intoxication following low-dose intravenous cyclophosphamide. **Electrolyte Blood Press**, v. 50, n. 1, p. 50-54, jun. 2007.
2. SALIDO, M. et al. Lupus . **PubMed**, v. 12, n. 8, p. 636-639, 2003.
3. ZAHN, K. L. et al. Relationship of protein and calorie intake to the severity of oral mucositis in patients with head and neck cancer receiving radiation therapy. **Head Neck**, v. 34, n. 5, p. 655-662, 2012.
4. CALIXTO-LIMA, L. et al. Dietetic management in gastrointestinal complications from antineoplastic chemotherapy. **Nutr Hosp**, v. 27, n. 1, p. 65-75, 2012.
5. MILMAN, N. Anemia--still a major health problem in many parts of the world! **Ann Hematol**, v. 90, n. 4, p. 369-377, 2011.
6. MCDERMID, J. M.; LÖNNERDAL, B. Iron. **Adv Nutr**, v. 3, n. 4 p. 532-533, 2012.
7. HEMORIO. **Manual do paciente em quimioterapia**: Rio de Janeiro, Brasil.. Disponível em: <<http://www.hemorio.rj.gov.br/Html/pdf/Manuais/quimioterapia.pdf>>. Acesso em: 18 mar. 2014.
8. UNIMED BIRIGUI. **Centro de Oncologia**: cuidados com o paciente em quimioterapia: São Paulo, Brasil. Disponível em: <http://www.unimedbirigui.net.br/oncologia/downloads/manual_cuidados_com_o_paciente_em_quimioterapia.pdf>. Acesso em: 18 mar. 2014.

Compatibilidade da Anfotericina B e Antimicrobianos: Importância Clínica

Patrícia Medeiros de Souza

Vanessa Barros Freire

Introdução

As chances de incompatibilidade ocorrem sempre que qualquer medicamento é combinado ou adicionado a um veículo intravenoso, uma vez que, a compatibilidade de medicamentos IV não se dá apenas por suas funções farmacológicas isoladamente, mas também, pela sua concentração, temperatura, solução de infusão, ordem de mistura e ainda, técnica de administração¹.

Baseado em dados de revisão de literatura, o objetivo deste boletim é identificar a importância da compatibilidade IV de medicamentos e o manejo clínico na administração concomitante de anfotericina B com antimicrobianos.

1. Doenças e condições tratadas com Antimicrobianos e Anfotericina B

Algumas doenças infecciosas e condições de saúde são tratadas na prática clínica hospitalar com associações entre antimicrobianos, em especial os antibióticos, e anfotericina B, a fim de evitar danos graves à saúde do paciente, seja como profilaxia ou como tratamento para alguma infecção já instalada².

Entre as principais indicações clínicas observadas no “dia-a-dia hospitalar”, das quais o uso de anfotericina B agrega valor terapêutico/profilático ao uso de antimicrobianos, pode-se citar: sepse de

origem bacteriana ou fúngica, romboencefalite, meningites bacterianas e virais, meningite criptocócica em pacientes vivendo com HIV/AIDS, profilaxia em pacientes com contagem de linfócitos CD4+ baixa e, ainda, em indivíduos com neutropenia profunda, cuja febre não é responsiva a agentes antibacterianos de amplo espectro² □.

2. Importância da compatibilidade IV

Existem três tipos de incompatibilidades entre medicamentos, nomeadamente, incompatibilidade física, incompatibilidade química e incompatibilidade terapêutica¹. A infusão concomitante de medicamentos incompatíveis pode ocasionar reações adversas sérias e graves que, potencialmente, podem levar o paciente a óbito¹. As chances de incompatibilidade ocorrem sempre que qualquer medicamento é combinado ou adicionado a um veículo intravenoso, uma vez que, a compatibilidade de medicamentos IV não se dá apenas por suas funções farmacológicas isoladamente, mas também, pela sua concentração, temperatura, solução de infusão, ordem de mistura e ainda, técnica de administração¹.

A administração de medicamentos incompatíveis fisicamente pode resultar em oclusão do catéter de infusão do paciente e/ou falha farmacoterapêutica □. Desta forma, é importante verificar a compatibilidade dos medicamentos antes da sua coadministração a fim de minimizar a ocorrência de efeitos adversos, sejam eles graves ou brandos.

3. Compatibilidade física entre a Anfotericina B e Antimicrobianos

Dentre as principais incompatibilidades que podem ocorrer nas associações entre antibióticos e anfotericina B, destaca-se a incompatibilidade física, que em geral, ocorre pela precipitação dos antibióticos quando coadministrados com o antifúngico em questão³ □.

A precipitação dos antimicrobianos se dá quando estes entram em contato com a anfotericina B, seja na seringa, na bolsa de injetáveis, ou ainda, no cateter de acesso endovenoso simples ou duplo em “Y”.

Na figura abaixo, estão listadas e relacionadas as (in)compatibilidades dos principais antimicrobianos com a anfotericina B, e ainda, se estes são ou não medicamentos padronizados no HUB/UnB.

QUADRO 1. Compatibilidade entre Antimicrobianos e Anfotericina B ^{3 4}

Antimicrobiano*	Padronização	Compatibilidade
Aciclovir	Sim	Compatível
Amicacina	Sim	Incompatível
Ampicilina	Sim	Incompatível
Ampicilia + Sulbactam	Sim	Incompatível
Aztreonam	Não	Incompatível
Cefazolina	Sim	Incompatível
Cefepime	Sim	Incompatível
Cefoxitina	Sim	Compatível
Ceftazidima	Sim	Incompatível
Ceftriaxona	Sim	Incompatível
Ciclosporina	Sim	Incompatível
Ciprofloxacino	Sim	Incompatível
Clindamicina	Sim	Compatível
Estreptomicina	Sim	Incompatível
Fluconazol	Sim	Incompatível
Ganciclovir	Sim	Compatível
Gatifloxacino	Sim	Incompatível
Gentamicina	Sim	Incompatível
Imipenem + Cilastatina	Sim	Incompatível
Meropenem	Sim	Incompatível

Metronidazol	Sim	Incompatível
Ofloxacino	Sim	Incompatível
Penicilina G potássica	Sim	Incompatível
Penicilina G sódica	Não	Incompatível
Piperacilina + Tazobactam	Sim	Incompatível
Polimixina B	Sim	Incompatível
Sulfametoxazol + Trimetoprima	Sim	Compatível**
Vancomicina	Sim	Incompatível

* Os antimicrobianos aqui citados são aqueles que foram submetidos a testes de compatibilidade IV com a anfotericina B. Aqueles que não se encontram na tabela não foram testados.

** Algumas variações de compatibilidade têm sido reportadas em soluções contendo estes fármacos. Pode ocorrer precipitação da trimetoprima de acordo com a concentração deste na solução.

Considerações Finais e Manejo

A compatibilidade de medicamentos injetáveis é fundamental tendo em vista que pode ocorrer uma incompatibilidade levando a diminuição da eficácia entre os medicamentos ou até toxicidade desencadeando reações adversas sérias e graves podendo evoluir a óbito. óbito¹.

A precipitação de antimicrobianos na seringa, na bolsa de injetáveis, ou ainda, no catéter de acesso intravenoso simples ou duplo, não permite que as moléculas do fármaco sejam distribuídas no organismo nem atinjam seus alvos terapêuticos ou uma a concentração do antimicrobiano seja menor do que a terapêutica perdendo a sua eficácia³ □. A administração conjunta de antimicrobianos e anfotericina B na mesma via há a perda da eficácia de ambos os medicamentos.

A fim de se evitar perda na eficácia dos medicamentos e agravamento da condição clínica do paciente, recomenda-se que seja feita a administração dos antibióticos e da anfotericina B em acessos diferentes, haja vista que

mesmo em catéter de duplo lúmen há com formato em “Y” ocorre incompatibilidade física entre o antimicrobiano e o antifúngico.

Referências bibliográficas

1. CAYO, L. Compability of Commonly Used IV Drugs. **Pharmacy Practice News Special Edition**. Michigan, 2013.
2. BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, BC. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. Porto Alegre: AMGH, 2012. 12. ed.
3. TRISSEL, L. A.; GILBERT, D. L.; MARTINEZ, J. F. Incompatibility and compatibility of amphotericin B cholesteryl sulfate complex with selected other drugs during simulated Y-site administration. **Hosp Pharm**, n. 33, p. 284-292, 1998.
4. TRISSEL, L. A. **Handbook on injectable drugs**. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, 2013.
5. WEDEKIND, C. A.; FIDLER, B. D. Compatibility of commonly used intravenous infusions in a pediatric intensive care unit. **Crit Care Nurse**, v. 21, n. 4, p. 245-251, 2001.
6. UNIAF. Embu-Guaçu (SP): União Química Farmacêutica Nacional, 2015.

Desmame De Medicamentos No Perioperatório: Manejos Clínicos

Felipe Pinheiro
Mariza Bahiano Silva Santos

Levando-se em consideração que pacientes com hipertensão, asma, doenças endócrinas e outras doenças podem ser submetidas à cirurgias, torna-se necessário propor um esquema de desmame ou o manejo clínico. Seguem as considerações a seguir:

1. Agentes Cardiovasculares

1.1 Betabloqueador

- Recomenda-se ser continuado no período perioperatório, incluindo a internação e o dia da cirurgia.¹
- A inserção de betabloqueador no perioperatório é indicada para pacientes com doença arterial coronariana ou em pacientes que apresentaram isquemia no teste de estresse para cirurgia vascular.¹
- A introdução desse agente é razoável em pacientes com pelo menos um fator de risco cardíaco e que serão submetidos à cirurgia vascular.¹
- NÃO é recomendado iniciar o betabloqueador em pacientes com frequência cardíaca basal < 60 BPM ou com pressão sistólica < 90 mmHg.¹
- A dose deve ser RIGOROSAMENTE REGULADA para manter PA e FC abaixo do limiar isquêmico do paciente.¹
- Paciente com Insuficiência Cardíaca Aguda descompensada: prefere-se não iniciar o betabloqueador, pois seu efeito em nível seguro leva até 2 semanas para ser atingido.¹
- Em caso de cirurgia urgente, iniciar beta bloqueador em data posterior à cirurgia.¹
- A retirada abrupta do betabloqueador pode resultar em hipertensão, taquicardia e isquemia do miocárdio.¹
- A introdução de betabloqueador no perioperatório pode prevenir eventos de isquemia do miocárdio no pós-operatório em pacientes com alto risco cardíaco, porém aumenta o risco de acidente vascular cerebral.¹
- Paciente impedido de administração oral pode receber formulação intravenosa de metoprolol, propranolol ou labetalol (Manejo para estado

NPO prolongado).²

1.2 Agonistas Alfa 2

- Se o paciente já faz uso de Agonista Alfa 2, mantê-lo no perioperatório, incluindo o dia da cirurgia.¹
- Se o paciente não faz uso de Agonista Alfa 2, NÃO iniciá-lo no perioperatório.¹
- A retirada abrupta de doses altas de clonidina (>0,8mg) pode precipitar a hipertensão de rebote e isquemia do miocárdio.³

1.3 Bloqueadores do Canal de Cálcio

- Apesar de poucos dados, esses agentes parecem seguros e têm benefício teórico no perioperatório.¹
- Recomenda-se mantê-los em pacientes que já estão em uso de bloqueadores do canal de cálcio no perioperatório incluindo o dia da cirurgia.⁴

1.4 Inibidores da Eca e Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina

II

- A continuação de Inibidores da ECA até o momento da cirurgia aumentam a hipotensão perioperatória, mas reduzem a incidência de hipertensão pós-operatória.¹
- Estudos randomizados não sugerem risco aumentado de infarto do miocárdio ou morte.⁵
- É razoável continuar com Inibidores da ECA no perioperatório, principalmente em pacientes com ICC ou hipertensão.⁶
- Aconselha-se descontinuar na noite anterior à cirurgia somente se INR e pressão sanguínea estiverem adequados.¹
- Uso de enalapril parenteral no pós-operatório é necessário (Manejo para estado NPO prolongado).¹
- Sugere-se individualizar essas decisões de descontinuação ou continuação desses agentes de acordo às indicações do medicamento, à PA do paciente e no tipo de cirurgia e anestesia planejada.
- A incapacidade de reiniciar BRAs II dentro de 48 horas após a cirurgia está associada ao aumento do risco de morte em 30 dias.⁷

1.5 Diuréticos

- A continuação dos diuréticos pode resultar em hipovolemia e hipotensão.
- No geral, recomenda-se a suspensão dos diuréticos na manhã da cirurgia em pacientes com insuficiência cardíaca e a retomada quando o

- paciente voltar a ingerir fluidos orais.¹
- Pacientes com diuréticos para hipertensão podem manter os diuréticos na manhã da cirurgia.¹
 - Pacientes com IC, o uso de diuréticos e a administração de volumes no perioperatório baseia-se na avaliação do estado de volume, o qual deve ser otimizado no pré-operatório.¹
 - Uso de formas parenterais no pós-operatório é necessário (Manejo para estado NPO prolongado).¹

1.6 Estatinas

- A continuação de estatinas pode elevar o risco de miopatias, porém confere proteção cardiovascular. Deve, portanto, ser continuada no perioperatório incluindo o dia da cirurgia.

1.7 Agentes Hipolipidêmicos Não-Estatina

- Recomenda-se a interrupção temporária da niacina, dos derivados do ácido fíbrico (gemfibrozil, fenofibrato) devido ao elevado risco de rabdomiólise e miopatia, principalmente quando associados à estatina.¹
- Os hipolipidêmicos sequestrantes biliares (colestiramina e colestipol) interferem na absorção de diversos medicamentos necessários ao perioperatório sendo, portanto, suspensos.¹
- Como os riscos e benefícios da ezetimiba são desconhecidos no perioperatório, opta-se por sua retirada.¹
- O intervalo ótimo para a descontinuação desses medicamentos é desconhecido. Recomenda-se a interrupção no dia anterior à cirurgia para permitir a eliminação da droga.¹

1.8 Digoxina

- Recomenda-se a continuação da digoxina peri operatória.¹
- Um estudo de subgrupos de pacientes submetidos à cirurgia intratorácica revelou que a digoxina reduziu a incidência de arritmias supraventriculares pós-operatórias.⁹

2. Agentes Gastrointestinais

2.1 Bloqueadores H2 e Inibidores da Bomba de Prótons

- Devido aos potenciais benefícios e à ausência de contraindicações, recomenda-se a manutenção dos bloqueadores H2 e dos inibidores da bomba de prótons no perioperatório incluindo o dia da cirurgia.¹
- A aspiração gástrica durante a anestesia, mesmo que rara, pode lesionar o pulmão. O bloqueador H2 e os inibidores da bomba de prótons diminuem o volume gástrico e aumentam o pH do fluido gástrico, reduzindo o risco de pneumonia química por aspiração.¹⁰
- Mesmo sendo segura, a terapia com bloqueadores H2 pode desencadear reações no SNC como delírio e confusão em pacientes no pós-operatório em pacientes críticos.¹
- Os fatores de risco para tais reações são idade avançada, disfunção orgânica e comprometimento cognitivo preexistente.¹
- Apesar de aumentar o risco de infecção por *Clostridium difficile*, os IBPs também devem ser continuados incluindo o dia da cirurgia.¹
- Substituir bloqueador H2 IV por IBP IV no estado NPO prolongando.¹

3. Agentes Pulmonares

3.1 Agonistas Beta e Anticolinérgicos Inalados

- Recomenda-se a continuidade de agonistas beta e dos anticolinérgicos no perioperatório, incluindo o dia da cirurgia. No dia da cirurgia, tais medicamentos são administrados normalmente pela manhã através de inalador ou no circuito do ventilador.¹
- Agonistas beta (albuterol, salmeterol, formoterol) e os anticolinérgicos (ipratrópio, tiotrópio), podem reduzir a incidência de complicações pulmonares pós-operatórias em doentes asmáticos e com doença pulmonar obstrutiva crônica.¹

3.2 Teofilina

- Não há estudos que indiquem benefícios da teofilina no perioperatório. Porém, sabe-se que a teofilina pode causar arritmias graves e neurotoxicidade quando numa concentração acima da terapêutica. Muitos medicamentos comuns no perioperatório afetam o metabolismo da teofilina.¹
- Recomenda-se a retirada da teofilina na noite anterior à cirurgia.¹

- Outros medicamentos para tratamento de DPOC podem ser iniciados ou ajustados como beta-agonistas inalados, glicocorticóides e medicamentos anticolinérgicos.¹

3.3 Inibidores de Leucotrienos

- Recomenda-se que os inibidores de leucotrienos (zafirlukast e montelukast) sejam administrados na manhã da cirurgia e retomados quando o paciente tolerar medicamentos orais.¹
- A meia-vida de eliminação destes fármacos é relativamente curta, porém seu efeito nos sintomas da asma e na função pulmonar continua até 3 semanas após a interrupção do tratamento.¹²
- Não há evidência de síndrome de abstinência após a retirada brusca do tratamento. Também sem evidências de interação desses agentes com os anestésicos.¹

4. Agentes Endócrinos

4.1 Glicocorticóides

- Pacientes com Doença Pulmonar mantidos com glicocorticóides têm risco de insuficiência adrenal em caso de retirada abrupta dos esteróides, principalmente diante do aumento do estresse devido à cirurgia.¹³
- Além disso, os glicocorticóides nesses pacientes mantêm a função pulmonar otimizada.¹³
- Recomenda-se a manutenção dos glicocorticóides inalados ou sistêmicos.¹
- Pacientes que tomaram glicocorticóides por menos de 3 semanas ou em terapia crônica alternada não terão eixo HPA suprimido devendo continuar com as doses usuais de glicocorticóides no perioperatório.¹
- Pacientes que fazem uso de Prednisona acima de 20mg/dia durante 3 semanas ou mais com aparência de Síndrome de Cushing devem ter o eixo HPA suprimido e podem necessitar de uma dose maior de corticosteroide no perioperatório.¹
- Pacientes que tomaram glicocorticóides numa dose equivalente à Prednisona 5 a 20 mg/dia podem estar com o eixo HPA suprimido e devem ser submetidos a testes ou receber cobertura empírica de glicocorticóides.¹

4.2 Contraceptivos Orais

- A decisão de manter ou retirar os contraceptivos orais antes da cirurgia tem que equilibrar o risco de gravidez indesejada com o risco de tromboembolismo.¹
- Em geral, os contraceptivos orais devem ser suspensos 4 a 6 semanas antes da cirurgia em mulheres com risco aumentado de tromboembolismo. Formas alternativas de contracepção devem ser empregadas para prevenir gravidez indesejada.¹
- Pacientes com risco baixo a moderado de tromboembolismo venoso podem manter os contraceptivos orais no perioperatório incluindo o dia da cirurgia.¹
- As mulheres devem ser lembradas de usar uma forma adicional de contracepção durante a primeira semana após retomar os contraceptivos orais.¹

4.3 Terapia Hormonal Pós-Menopausa

- O teor de estrogênio nas preparações utilizadas na terapia hormonal é menor do que nas pílulas contraceptivas orais. No entanto, o estrogênio sozinho ou associado à progestina parece aumentar o risco de Tromboembolismo Venoso (TEV).¹³
- Pacientes submetidas a procedimentos com alto risco de TEV devem suspender a terapia hormonal 4 a 6 semanas antes da cirurgia e retomar o tratamento no pós-operatório.¹
- A terapia pode ser continuada em procedimentos com baixo risco de TEV, incluindo o dia da cirurgia.¹

4.4 Moduladores Seletivos de Receptores de Estrógeno

- Tanto o tamoxifeno quanto o raloxifeno aumentam o risco de TEV.¹⁴
- Em pacientes que recebem SERMs para tratamento de câncer ou osteoporose sugere-se interromper esses agentes 6 semanas antes de procedimentos com risco moderado ou alto de TEV e reiniciar quando o perigo de TEV não existir mais.¹
- Em cirurgias de baixo risco, os SERMs podem ser mantidos.¹⁴

4.5 Medicamentos para Doenças da Tireóide

- Os pacientes que recebem terapia com tiroxina crônica (T4) submetidos à cirurgia e não conseguem comer por vários dias não precisam receber T4 parenteralmente.¹
- Caso o paciente não consiga fazer a ingestão oral desses agentes 5 a 7 dias após a cirurgia, o T4 deve ser administrado por via intravenosa ou intramuscular.¹

- A dose parentérica deve ser reduzida a 80% da dose habitual uma vez que para se ter apenas a fração de T4 oral que é absorvida.¹

4.6 Medicamentos para Osteoporose e Osteopenia

- O uso de bisfosfonatos, especialmente em malignidade, tem sido associado à osteonecrose da mandíbula em pacientes submetidos a cirurgia dentária. O risco absoluto é muito baixo, mas a osteonecrose é difícil de gerir.¹
- A duração do efeito dos bisfosfonatos na remodelação óssea é longa e a descontinuação destes agentes durante semanas ou mesmo meses antes da cirurgia não demonstrou diminuir o risco de osteonecrose.¹
 - Do mesmo modo, não há evidência de que a interrupção a curto prazo destes agentes resulte na redução da eficácia do tratamento para a prevenção de fracturas ósseas osteoporóticas.¹

5. Agentes Que Afetam A Homeostase

5.1 Aspirina

- A aspirina pode aumentar a perda sanguínea intra operatória e complicações hemorrágicas.
- O mesmo efeito pode ajudar a prevenir complicações vasculares perioperatórias, em particular complicações cardíacas e tromboembólicas.
- Os benefícios e os riscos perioperatórios da aspirina dependem da indicação do paciente para aspirina e da cirurgia planejada.¹
- Aspirina deve ser descontinuada 7 dias antes da cirurgia.¹

5.2 Outros Agentes Antiplaquetários

- Os bloqueadores do receptor plaquetário P2Y12 clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, e ticlopidina devem ter o período mínimo de tratamento completo, com as cirurgias adiadas até que esse período seja alcançado.¹
- Há baixo risco de sangramento com a continuação desses medicamentos, principalmente o clopidogrel e um existente risco de trombose, caso sejam descontinuados.¹⁵
- Caso a cirurgia precise ser feita antes do tempo mínimo de tratamento, é necessário ficar atento aos riscos de sangramento durante e após a cirurgia.¹
- Se o tempo mínimo tenha sido alcançado, o tratamento pode ser descontinuado e retomado assim que possível.¹

- Clopidogrel e ticagrelor devem ser descontinuados 5 dias antes da cirurgia, prasugrel, 7 dias e ticlopidina 10 dias.¹
- O cilostazol deve ser descontinuado de 2 a 5 dias antes da cirurgia. Sintomas de claudicação podem ocorrer com a retirada do medicamento, mas deve normalizar com a retomada do tratamento.¹

5.3 Anti-Inflamatórios Não-Esteroidais

- Podem aumentar o risco de sangramento, porém também diminuem os riscos de eventos vasculares.¹
- Em geral, é recomendado a descontinuação desses agentes. Porém, em pacientes em que a dor é aliviada principalmente com inibidores seletivos de COX-2, a continuação dos mesmos pode ser levada em consideração, tendo em vista que pouco interferem na função das plaquetas.¹

5.4 Anticoagulantes

- Descontinuar anticoagulantes pode aumentar temporariamente o risco de trombose. Continuar o tratamento com anticoagulantes podem aumentar o risco de sangramento. Esses dois fatores devem ser sempre levados em consideração e o risco de sangramento deve ser comparado com o risco de tromboembolia, a fim de determinar se o tratamento deve ser mantido ou interrompido.¹
- O tempo para a interrupção e retomada do medicamento depende do agente em questão:
 - ✓ Edoxabana, apixabana, rivaroxabana, dabigatran: descontinuado 2 a 3 dias antes da cirurgia (depende do risco de sangramento), retomado no pósoperatório, assim que a hemostase tiver sido restabelecida. É recomendado que espere de 2 a 3 dias caso tenha sido realizado uma cirurgia de alto risco de sangramento.¹
 - ✓ Varfarina: descontinuado 5 dias antes da cirurgia, observando o TP/INR no dia da cirurgia. A retomada do tratamento com varfarina pode ocorrer de 12 a 24h após a cirurgia.¹

6. Agentes Psicotr3picos

Antidepressivos Tric3clicos E Tetrac3clicos

- A continua33o pode aumentar as chances de arritmia, em combina33o com anest3sicos, e uma retirada abrupta pode causar ins3nia, n3useas, dor de cabe3a, saliva33o e sudorese.¹⁶
- Em pacientes com altas doses e com baixo risco card3aco, 3 recomendado a continua33o do medicamento, em pacientes com baixas doses, 3 recomendado retirar o medicamento num per3odo de 7 a 14 dias antes da cirurgia, tendo em vistas um aumento do risco de arritmia.¹
- Caso o risco de arritmia seja elevado e a necessidade da continua33o do medicamento tamb3m, 3 necess3rio que a equipe e o anestesista monitorem a arritmia do paciente.¹

6.2 Inibidores Seletivos da Recapta33o da Serotonina

- ISRSs podem aumentar o risco de sangramento, principalmente quando utilizado junto com agentes antiagregantes plaquet3rios. Por3m, sua retirada pode piorar as desordens de humor do paciente.¹⁷
- A continua33o ou retirada do medicamento deve ser avaliada junto com o risco de sangramento da cirurgia.¹
- O uso de agentes antiagregante plaquet3rios devem ser descontinuados, caso o paciente fa3a uso de algum.¹

6.3 Inibidores Seletivos Da Recapta33o Da Norepinefrina E Bupropiona

- Poucos estudos e poucos achados na literatura. H3 um estudo que relaciona essa classe com disfun33o renal e prolonga33o da ventila33o, mas n3o h3 relato de aumento do sangramento.¹⁸
- A decis3o em continuar ou descontinuar o tratamento deve ser igual a dos ISRS.¹

6.4 Inibidores da Monoaminoxidase (Mao)

- O uso concomitante de inibidores da MAO e agentes simpatomim3ticos pode causar uma grande libera33o de norepinefrina e causar uma crise hipertensiva.
- A administra33o de anticolin3rgicos pode resultar em uma rea33o de s3ndrome serotonin3rgica.¹⁹
- Inibidores da MAO inibem enzimas relacionadas com o metabolismo de opio3ides, resultando em um ac3mulo de narc3ticos, aumentando a seda33o, depress3o respirat3ria e colapso cardiovascular.²⁰ Quando utilizar morfina ou fentanil, 3 necess3rio monitorar para efeitos

depressivos no sistema nervoso central.

- Para pacientes que não podem descontinuar o uso de inibidores da MAO, uma técnica de anestesia segura foi desenvolvida²¹, que envolve a não utilização de meperidina e dextrometorfano e o uso apenas de agentes simpaticomiméticos intravenosos de ação direta.
- A descontinuação ou continuação dos inibidores de MAO deve ser avaliada pelo anestesista e psiquiatra. Caso o uso da anestesia segura seja confirmada pelo anestesista ou o psiquiatra acredita que a retirada dos inibidores de MAO causarão síndromes depressivas, o medicamento deve ser continuado. Caso contrário, deve ser descontinuado.¹

6.5 Agentes Estabilizadores do Humor (Lítio e Valproato)

- Ambos medicamentos devem ser continuados, visto que são necessários para o tratamento de doenças mentais severas.¹
- A continuação do lítio deve ser acompanhada com o monitoramento de fluidos e eletrólitos, além de uma checagem da tireóide antes da cirurgia.¹
- O lítio deve ser descontinuado temporariamente em pacientes que não possam receber medicamento via oral. Se o uso for resumido dentro de 24h da descontinuação, não há necessidade para utilização de outro medicamento para cobrir os efeitos do lítio.¹
- Caso o paciente não possa receber medicamentos via oral, é recomendado a utilização de valproato parenteral ou antipsicóticos de segunda geração (como a risperidona).¹

6.6 Antipsicóticos

- Os antipsicóticos, tanto típico quanto atípico, aumentam o intervalo QT, podendo causar em mortes súbitas devido ao aumento da arritmia.²²
- Os antipsicóticos devem ser retirados caso o eletrocardiograma do paciente revele aumento do intervalo QT.²²
- Antipsicóticos administrados via parenteral podem interagir com diversos medicamentos utilizados no período perioperatório, aumentando o risco de sedação, hipotensão e prolongamento do intervalo QT.¹
- A retirada abrupta pode causar, raramente, sintomas de retirada e psicose de rebote.¹

6.7 Agentes Ansiolíticos

- A retirada abrupta de benzodiazepínicos de uso crônico pode levar a um estado excitatório com hipertensão, agitação, delírio e convulsões.¹
- Portanto, é recomendado que as benzodiazepinas ou buspironas usadas cronicamente para efeitos ansiolíticos ou sedativos continuem perioperatoriamente.¹

6.8 Psicoestimulantes

- Medicamentos psicoestimulantes podem aumentar o risco de hipertensão e arritmias, além de interagir com medicamentos necessários no período perioperatório (ex. vasopressinas). A retirada não apresenta efeitos adversos.¹
- É recomendado que o medicamento seja interrompido no dia da cirurgia e retornado assim que o paciente estabilizar.¹

Referências bibliográficas

1. MULUK, V. Perioperative medication management. In: **UpToDate**. Disponível em: <<http://www.uptodate.com>>.. Acesso em: 10 mai. 2017.
2. PONTÉN, J. et al. Beta-Receptor blockade and neurolept anaesthesia. Withdrawal vs continuation of long-term therapy in gall-bladder and carotid artery surgery. **Acta Anaesthesiol Scand**, v. 26, n. 6, p. 576, 1982.
3. HART, G. R.; ANDERSON, R. J. Withdrawal Syndromes and the Cessation of Antihypertensive Therapy. **Arch Intern Med**, v. 141, n. 9, p. 1125-1127, 1981.
4. FINNEGAN, B. A. Pharmacokinetics of Diltiazem in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. **Ther Drug Monit**, v. 14, n. 6, p. 485-492, 1992.
5. TURAN, A. Angiotensin converting enzyme inhibitors are not associated with respiratory complications or mortality after noncardiac surgery. **Anesth Analg**, v. 114, n. 3, p. 552-560, mar. 2012.
6. FLEISCHER, L. A. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Circulation**, v. 130, n.242, p. e278, 2014.
7. LEE, S. M.; TAKEMOTO, S.; WALLACE, A. W. Association between Withholding Angiotensin Receptor Blockers in the Early Postoperative Period and 30-day Mortality: A Cohort Study of the Veterans Affairs Healthcare System. **Anesthesiology**, v. 123, n. 2, p. 288-306, ago. 2015.
8. KROENKE, K.; GOOBY-TOEDT, D.; JACKSON, J. L. Chronic medications in the perioperative period. **South Med J**, v. 91, n. 4, p. 358-364, 1998.
9. POLANCZYK, C. A. et al. Supraventricular arrhythmia in patients having noncardiac surgery: clinical correlates and effect on length of

- stay. **Ann Intern Med**, v. 129, n. 4, p. 279-285, 1998.
10. NISHINA, K. et al. A comparison of rabeprazole, lansoprazole, and ranitidine for improving preoperative gastric fluid property in adults undergoing elective surgery. **Anesth Analg**, v. 90, n. 3, p. 717-721, 2000.
 11. SU, F. W. et al. Low incidence of complications in asthmatic patients treated with preoperative corticosteroids. **Allergy Asthma**, v. 25, n. 5, p. 327-333, 2004.
 12. REISS, T. F. et al. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double-blind trial. Montelukast. Clinical Research Study. **GroupArch Intern Med**, v. 158, n. 11, p. 1213-1220, 1998.
 13. MILLER, J.; CHAN, B. K.; NELSON, H. D. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. **Ann Intern Med**, v. 136, n. 9, p. 680-690, 2002.
 14. CUMMINGS, S. R. et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. **JAMA**, v. 281, n. 23, p. 2189-2197, 1999.
 15. STONE, D. H. Clopidogrel is not associated with major bleeding complications during peripheral arterial surgery. **J Vasc Surg**, v. 54, n. 3, p. 779-784, set. 2011.
 16. DEPAULO, J. R.; BARKER, L. R. Affective disorders. In: BARKER, L. R.; BURTON, J. R.; ZIEVE, P. D. (Ed.). **Principles of Ambulatory Medicine**. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995. p.166.
 17. LABOS, C. et al. Risk of bleeding associated with combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and antiplatelet therapy following acute myocardial infarction. **CMAJ**, v. 183, n. 16, p. 1835-1843, 2011.
 18. TULLY, P. J. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine and duloxetine are associated with in hospital morbidity but not bleeding or late mortality after coronary artery bypass graft surgery. **Heart Lung Circ**, v. 21, n. 4, p. 206-214, 2012.
 19. HUYSE, F. J. et al. Psychotropic drugs and the perioperative period: a proposal for a guideline in elective surgery. **Psychosomatics**, v. 47, n. 1, p. 8-22, 2006.
 20. MASON, P. J.; MORRIS, V. A.; BALCEZAK, T. J. Serotonin syndrome: presentation of 2 cases and review of the literature. **Medicine (Baltimore)**, v. 79, n. 4, p. 201-209, 2000.
 21. STACK, C. G; ROGERS, P.; LINTER, S. P. Monoamine oxidase inhibitors and anaesthesia: a review. **Br J Anaesth**, v. 60, n. 2, p. 222-227, 1988.
 22. RAY, W. A. et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. **N Engl J Med**, v. 360, n. 3, p. 225-235, 2009.

Interação do cálcio com fitato e oxalato

Kaian Amorim Teles

Dafny Oliveira de Matos

Mariana Duarte David Ladeia

Thales Barros dos Santos

Patrícia Medeiros-Souza

Cálcio - disponibilidade nos alimentos e funções orgânicas

O cálcio encontra-se disponível em diversos alimentos e desempenha diversas funções celulares. Os alimentos com cálcio incluem leite e derivados, ostras, gema de ovo, sardinhas enlatadas, salmão, feijão e vegetais verdes (como o nabo e brócolis).(1) O Ca^{2+} está presente no fluxo de corrente através das membranas excitáveis, fusão e liberação das vesículas de armazenamento e contração muscular. O cálcio intracelular atua como segundo mensageiro crítico. Já no líquido extracelular, o cálcio promove a coagulação sanguínea e age na formação e contínua remodelagem do esqueleto.^{1,2} Outras funções do cálcio incluem controle da secreção de insulina e função cardíaca.

O cálcio também participa da secreção de insulina pelas células beta do pâncreas. Logo uma alteração na quantidade de cálcio ingerida e/ou presente no corpo poderá gerar uma modificação na função secretora desse tipo de célula, e conseqüentemente, alguma mudança na resposta à alta concentração de glicose no sangue.³

A função cardíaca é dependente da concentração sérica de cálcio e desta forma é importante manter a sua concentração sérica.¹ O Ca^{2+} é quem produz os efeitos biológicos, e quando há um distúrbio surgem sintomas de hipercalcemia ou hipocalcemia.²

Reservas fisiológicas de cálcio

O ser humano possui um reserva de aproximadamente 1.300g a 1.000 g de cálcio, sendo 99% encontrados nos ossos e dentes, logo os ossos podem ser considerados um reservatório de cálcio. Esse cálcio pode ser usado em épocas de privação dessa substância na alimentação.^{1,2} A absorção por transporte ativo é dependente de Vitamina D na parte proximal do duodeno, já a difusão facilitada ocorre em todo intestino delgado; um baixo pH intestinal também favorece a absorção.^{1,2} A concentração sérica de cálcio é controlada pelos hormônios da paratireoide, calcitonina, sua excreção é renal sendo 98% reabsorvido.²

Devido a todos estes fatores é importante identificar e consumir adequadamente os alimentos com cálcio, tendo em vista que há uma diminuição gradativa a partir dos sessenta anos de idade.⁴

Deficiência de cálcio e doenças associadas

A deficiência de cálcio pode causar raquitismo e a osteomalácia que são doenças que ocorrem por defeito na mineralização do osso.⁵ O raquitismo e a osteomalácia podem existir ao mesmo tempo durante a infância.⁵ A osteomalácia ocorre por rarefação e desmineralização dos ossos, podendo ocorrer na fase adulta, enquanto que o raquitismo é o defeito de mineralização das cartilagens de crescimento na criança e se apresenta com retardo no crescimento e deformidades esqueléticas.^{1, 5}

A hipocalcemia pode causar tetania, parestesias, aumento da excitabilidade neuromuscular, laringos-espamos, câibras musculares, osteoporose – resultante da descalcificação óssea e tem alto risco de fraturas patológicas - dentre outros.^{1, 2}

Interação do cálcio com Oxalato (Ácido oxálico)

O ácido oxálico quando administrado junto com alimento/suplemento que contém cálcio apresenta um efeito indesejável pois ocorre a formação de oxalato de cálcio insolúvel, o qual não é absorvido pelo intestino e passa direto

para o intestino grosso. Se a quantidade de alimentos com ácido oxálico for muito alta, ocorre uma interferência na absorção do cálcio significativa.⁽¹⁾ A formação de oxalato de cálcio na urina também aumenta as chances de formação de cálculos renais.⁶

Interação do cálcio com Fitato (Ácido fítico)

Os fitatos são sais do ácido fítico (mioinositol do ácido hexafosfórico – C₆H₁₈O₂₄P₆).⁶ O ácido fítico pode formar sais insolúveis de cálcio com o cálcio presente nos alimentos dentro do intestino, conseqüentemente, esse complexo não é absorvido e o cálcio é excretado. A ingestão de alimentos ricos em ácido fítico pode diminuir a biodisponibilidade do cálcio.^{1,6}

Manejo clínico

- Cálcio com Oxalato (Ácido oxálico): administrar alimentos ou suplementos com cálcio e alimentos com oxalato com o intervalo mínimo de duas horas.²
- Cálcio com Fitato (Ácido fítico): administrar alimentos ou suplementos de cálcio e alimentos com fitato com o intervalo mínimo de duas horas.²

Ferro

A idade, o sexo, a espécie e o estado de saúde são fatores que afetam o teor de ferro no organismo. Este teor é da ordem de 35mg por quilo de peso em mulheres e de 50mg por quilo de peso em homens.⁷ Há duas vias de absorção do ferro: uma heme e outra não heme. Fontes de alimentos de origem animal apresentam o ferro ligado ao heme enquanto que fontes de alimentos de origem vegetal (verduras de coloração verde escura, feijão, soja, entre outros) apresentam o ferro não heme.⁸

Ferro com Oxalato (Ácido oxálico)

- Um excesso de fosfatos, oxalatos ou fitatos no alimento pode prejudicar a absorção de ferro devido à formação de compostos solúveis de ferro que passam pelo trato intestinal sem serem absorvidos. Não há evidência clínica no momento para evitar esta reação adversa medicamentosa.

Ferro com Fitato (Ácido Fítico)

O manejo clínico necessário para evitar esta interação se dá através do estabelecimento de um intervalo entre alimentos/suplementos contendo ferro e alimentos contendo fitato de no mínimo duas horas.⁹

- Alimentos contendo fitatos podem se ligar aos minerais (cálcio, ferro e zinco) presentes nos alimentos, formando complexos insolúveis que impedem o aproveitamento destes nutrientes.¹⁰

Alimentos com Fitato (Ácido fítico)

- Sementes de Cereais;¹
- Farelos de cereais;¹
- Feijão;¹¹
- Farelo de Arroz;¹²
- Cenoura;¹³

Alimentos com Oxalato (Ácido oxálico)

- Ruibarbo;¹
- Espinafre;¹
- Carambola;⁶
- Farelo de trigo;⁶
- Couve;¹³

Curiosidades

A concentração de fitato nos alimentos pode ser alterada pelos reagentes que são adicionados nos fertilizantes. Os fertilizantes solúveis

aplicados ao solo na forma de sais reagem na solução do solo sendo mais disponíveis para serem absorvidos pelas plantas. Esta combinação de sais no solo aumenta a concentração de fitato nos grãos de feijão.¹¹

Os teores de ácido oxálico nos alimentos podem variar com a época do ano e tratos culturais. A couve apresenta um alto teor de ácido oxálico mas esta concentração pode decair após 10 minutos de cocção doméstica.¹³

Referências bibliográficas

1. BURTON, B. T. **Nutrição Humana**. São Paulo: Mcgraw-hill; 1979.
2. Goodman L. S. et al. **Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics**. New York: McGraw-Hill, 1990. 8. ed.
3. NYAGOLOVA, P. V.; MITKOV, M. D.; ORBETSOVA, M. M. Role Of Vitamin D And Adipose Tissue Hormones. **Folia medica**, v. 57, n. 1, p. 5-10, 2015.
4. GABY, A. **Nutritional medicine**. Concord, N.H: Fritz Perlberg Publishing; 2011.
5. Brasil. Portaria nº 209, de 23 de abril de 2010.
6. BENEVIDES, C. M. J. et al. Fatores antinutricionais em alimentos: revisão. **Segurança Alimentar e Nutricional**, v. 18, n. 2, p. 67-79, 2011.
7. CHAVES, N. **Nutrição básica e aplicada**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1985.
8. QUEIROZ, S. S.; MARCO, A. A. Anemia ferropriva na infância. **J Pediatr (Rio J)**, n. 76, p. 298-304, 2000.
9. SANDBERG, A. S. et al. Inositol phosphates with different numbers of phosphate groups influence iron absorption in humans. **The American journal of clinical nutrition**, v. 70, n. 2, p. 240-246, 1999.
10. BUENO, L. Efeito antagônico do ferro e do zinco em uma formulação de alimentação enteral utilizando planejamento de misturas da metodologia de superfície de resposta. **Quim Nova**, v. 31, n. 3, p. 585-590, 2008.
11. SILVA, A. D. et al. Teor de fitato e proteína em grãos de feijão em função da aplicação de pó de basalto. **Acta Scientiarum Agronomy**, v. 33, n. 1, p. 147-152, 2011.
12. CÚNEO, F.; AMAYA-FARFAN, J.; CARRARO, F. Distribuição dos fitatos em farelo de arroz estabilizado e tratado com fitase exógena. **Food Science and Technology (Campinas)**, v. 20, n. 1, p. 94-98, 2000.
13. MACHADO, F. M. V. F.; CANNIATTI-BRAZACA, S. G.; PIEDADE S. M. S. Avaliação da disponibilidade de ferro em ovo, cenoura e couve e em suas misturas. **Food Science and Technology (Campinas)**, v. 26, n. 3, p. 610-618, 2006.

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.

De acordo com Esquema de Raschke a taxa de infusão de heparina é dependente do peso corporal do paciente tanto para dose inicial em bolus, como para infusão contínua.

A Rotina de Heparinização é conhecida como Esquema de Raschke, que se baseia em dados de experimentação clínica que visam manter os níveis plasmáticos de heparina entre 0,35 a 0,70 unidades/ml corrigidos para o peso corpóreo.¹

Devido à farmacodinâmica da heparina e pela característica clínica de seu uso, o Esquema de Raschke preconiza o emprego de um bolus inicial, seguido de infusão corrigida de acordo com o tempo de tromboplastina parcial ativado.

(TTPA).

Descrição:

- bolus inicial de 80 unidades/Kg;
- preparar a solução de heparina com 5 mL (25.000 unidades);
- 100 u/ml (25.000 unidades em 250ml de soro fisiológico);
- solicitar TTPA a cada 6 horas, espaçando-se para controles de 12 horas quando se obtiver 2 controles seguidos dentro da faixa ideal;
- ajustar a administração da heparina de acordo com a figura abaixo:

FIGURA 1. Administração de heparina

TTPA	Bolus	Interrupção	Mudança na infusão
< 35	80u/ Kg	0	aumentar 4u/Kg/h
35- 45	40u/ Kg	0	aumentar 3u/Kg/h
46- 60	40u/ Kg	0	aumentar 2u/Kg/h
61- 85	0	0	manter a infusão
86- 110	0	0	reduzir 2u/Kg/h
> 110	0	60 minutos	reduzir 4u/kg/h

Obs.: infusão inicial de 18 u/kg/h

→arredondar a taxa de infusão para o valor mais próximo;

→quando o peso do paciente tiver peso abaixo de 50 kg ou acima de 120 kg, mantenha respectivamente o mínimo ou o máximo permitido pela tabela.

→Anexar a folha de controle ao prontuário do paciente

Ajuste de dose para função renal¹:

A paciente relatada apresenta além de diagnóstico de TVP, uma alteração de função renal secundária a nefrite lúpica. Por este motivo, a dosagem de heparina neste caso é dependente de um ajuste de dose associado ao clearance de creatinina da paciente.

→Clcr \geq 30 mL/minute: Não existe recomendação para o ajuste de dose. Monitorizar (cl clinicamente) aparecimento de sangramento.

→Clcr <30 mL/minute: Reduzir em 50% a dose prescrita para os casos que utilizam a heparina

fracionada de baixo peso molecular. Ex. Paciente de 60 kg – enoxaparina profilática – 30mg

SC 1x/dia.

Diálise: **O uso da enoxaparina não está aprovado para pacientes em diálise (FDA)**. Eliminação primariamente por via renal. Complicações graves como sangramento foram reportados em pacientes dependentes de diálise ou com insuficiência renal grave. Se utilizar a enoxaparina nesses casos, é mandatório utilizar o fator anti-Xa como guia para ajuste de dose.

¹Protocolo de Heparina. Hospital Israelita Albert Einstein. Nov. 2009

Paciente: Eva Freire da Silva Araújo

Diagnóstico: LES com Glomerulonefrite lúpica + TVP

Peso: 71kg

QUADRO 1. Nomograma Heparina Não Fracionada

TTPA	BOLUS	INTERRUPÇÃO	MUDANÇA NA INFUSÃO (Inicial de 1278 u/h)
<35	5680 u	0	Aumentar 284 u/h= 1562 u/h
35-45	2840 u	0	Aumentar 213 u/h= 1491 u/h
46-60	2840 u	0	Aumentar 142 u/h= 1420 u/h
61-85	0	0	Manter 1278 u/h
86-110	0	0	Reduzir 142 u/h= 1136 u/h
>110	0	60 minutos	Reduzir 284 u/h= 994 u/h

Obs.: Coleta de TTPA 6/6h.

Dia	TTPA(seg)	Bolus	Interrupção	Mudança da infusão
13/04/12	33.5	5680 u	0	1562 u/h
14/04/12	34.0	5680 u	0	1562 u/h
15/04/12	44.0	2840 u	0	1491 u/h

**Nomograma de Heparina Fracionada de Baixo Peso
Molecular/Enoxaparina**

Obs:Redução da dose em 50% caso Cl.creatinina<30mL/min

Parecer técnico: Estabilidade da Ciclofosfamida.

Objetivo: estabelecer o tempo máximo de armazenamento de soluções parenterais de ciclofosfamida (CYC).

Introdução

A Ciclofosfamida (CYC) foi introduzida na terapia tumoral em 1958 e até hoje é o quimioterápico mais utilizado da classe dos agentes alquilantes, assim dito aqueles agentes que realizam ligações cruzadas na cadeia de DNA, impedindo, assim, a divisão celular¹. Os primeiros estudos de estabilidade da CYC datam das décadas de 1960 e 1970 e têm servido de fonte de pesquisa para estudos posteriores. A CYC não é ativa *in vitro*, sendo assim chamada de uma forma de transporte, um pró-fármaco². A ativação ocorre no fígado por ação enzimática, convertendo a CYC a 4-hidroxíciclofosfamida e a partir daí a aldofosfamida, a forma ativa, quimicamente instável, sofre conversão para acroleína e fosforamida mostarda, esta que é o agente alquilante que causa a destruição do DNA na célula tumoral^{1,3}.

O objetivo deste parecer é estabelecer o tempo máximo de armazenamento de soluções parenterais de CYC, tendo como critério a estabilidade química, de modo a fornecer subsídios para a padronização de rotina de preparo e administração de CYC e a racionalização do uso desse pró-fármaco, levando em consideração a segurança, a eficácia e a efetividade.

Metodologia

A metodologia consistiu de buscas *on line* em bases de referência. A primeira busca foi realizada na base de referência *Medline/Pubmed* pelo termo [*stability[All Fields] AND ("cyclophosphamide"[MeSH Terms] OR "cyclophosphamide"[All Fields])*], para os quais foram obtidas 205 publicações, dentre as quais, vinte artigos completos e onze revisões. Desse total, foram selecionados cinco artigos, dois dos quais completos e uma revisão. O critério para essa seleção foi o título dos artigos que tratavam especificamente do estudo de estabilidade da CYC, exceto um deles que tratou da estabilidade da ifosfamida (IF), um derivado trofosfamida da CYC, mas que foi escolhido pelo fato de ter sido publicado por autores comuns de um dos outros quatro artigos. A segunda busca foi realizada na base de dados *Scielo* pelo termo [*Ciclofosfamida*]. Por essa busca foi identificado um artigo que tratava de estudo sobre compostos organofosforados pentavalentes, como é a CYC.

Além dessas buscas, examinaram-se as referências bibliográficas utilizadas nos seis artigos selecionados. Por esse critério, foram selecionados quatro artigos, os quais são os mais antigos e foram citados pelo menos uma vez em todos os seis primeiros artigos. Entretanto, dois artigos foram desprezados em função de não estarem disponíveis nas bases de dados consultadas. Dessa forma, oito artigos subsidiaram a elaboração deste parecer.

Apresentação e discussão dos resultados

A estabilidade da CYC tem sido confirmada desde os primeiros estudos realizados nas décadas de 1960 e 1970. Entretanto, entre os artigos selecionados para a elaboração desta nota técnica, foi encontrado um artigo⁴ em resposta a um *paper*⁵ onde foi descrita a cloroetilamina como produto de degradação da IF. Os autores da resposta não somente mostraram que os resultados obtidos no *paper* foram influenciados pelo método analítico utilizado, mas reafirmaram os primeiros resultados obtidos sobre a estabilidade de fármacos da classe da CYC. Nessa resposta, a estabilidade do pó puro foi determinada entre 3 a 5 anos após a data do vencimento, enquanto que em soluções de pH 7 a estabilidade é de 12 horas a 40°C e em soluções de pH 4 ou pH 10 há uma degradação de aproximadamente 1% após a exposição por 6 horas a 37°C.

Em preparações, comerciais ou não, a ação da luz e a natureza do material do qual é composto o recipiente para o armazenamento também são fatores a ser considerados para quando da estocagem. A estabilidade da CYC sob a ação da luz foi testada e comprovadamente foi dispensada a utilização de recipiente âmbar (6), sendo suficientes as embalagens de polietileno nas quais atualmente são comercializadas as soluções parenterais glicosadas e salinas⁷.

Assim como para a estabilidade da IF, o pH e a temperatura também são os fatores limitantes para a estabilidade da CYC^{1,4,7,8}. O pH ótimo foi confirmado na faixa de 3,4 a 8,6 sob refrigeração de 20°C^{1,4,7,8}, com degradação não superior a 5% por até sete dias do preparo e armazenamento da solução parenteral; quando submetida a 4°C a degradação não é superior a 4%.¹ Para suspensões orais, o pH ótimo também foi confirmado na faixa de 3,4 a 8,6, com degradação não superior a 4% por até 56 dias.⁶

Considerações finais

Os primeiros estudos realizados sobre a estabilidade de soluções parenterais da CYC datam das décadas de 1960 e 1970 e, desde então, têm seus resultados reproduzidos e confirmados.

A estabilidade da CYC ocorre em função do pH do meio e da temperatura. A margem de segurança é obtida na faixa de temperatura de 4°C a 20°C e em pH na faixa de 3,4 a 8,6, por até sete dias após o preparo em soluções parenterais salinas e soro glicosado. O pH das soluções parenterais

de cloreto de sódio e glicosadas está compreendido nessa faixa e as temperaturas estão compreendidas na faixa de operação de um refrigerador comum utilizado em ambiente hospitalar, o que dispensa a aquisição de equipamento para esse fim.

Conclusão

Os resultados encontrados na literatura examinada mostram que as soluções parenterais de CYC podem ser preparadas em solução comercial salina de cloreto de sódio ou glicosada e armazenadas por até sete dias em recipiente de polietileno, se mantidas sob refrigeração na faixa de 4°C a 20°C, que ainda assim mantêm a segurança, a eficácia e a efetividade.

Referências bibliográficas

1. GILARD, V. et al. Chemical and biological evaluation of hydrolysis products of cyclophosphamide. **J Med Chem**, v. 37, n. 23, p. 3986-3993, 1994.
2. FRIEDMAN, O. M.; BIEN, S.; CHAKRABARTI, J. K. Studies on the Hydrolysis of Cyclophosphamide. I. Identification of N-(2-Hydroxyethyl)-N'-(3-hydroxypropyl) ethylenediamine as the Main Product¹. **Journal of the American Chemical Society**, v. 87, n. 21, p. 4978-4979, 1965.
3. SANTOS, V. M. R. et al. Compostos organofosforados pentavalentes: histórico, métodos sintéticos de preparação e aplicações como inseticidas e agentes antitumorais. **Química Nova**, n. 30, p. 159-170, 2007.
4. GILARD, V. et al.. Stability of commercial formulations and aqueous solutions of ifosfamide: a reply. **Drug Metab Dispos**, v. 25, n. 8, p. 927-931, 1997.
5. HIGHLEY, M. S. et al. Formation of chloroethylamine and 1,3-oxazolidine-2-one following ifosfamide administration in humans. **Drug Metab Dispos**, v. 23, n. 3, p. 433-437, 1995.
6. KENNEDY, R. et al. Stability of cyclophosphamide in extemporaneous oral suspensions. **Ann Pharmacother**, v. 44, n. 2, p. 295-301, 2010
7. MENARD, C. et al. Stability of cyclophosphamide and mesna admixtures in polyethylene infusion bags. **Ann Pharmacother**, v. 37, n. 12, p. 1789-1992, 2003.
8. BOSANQUET, A. G. Stability of solutions of antineoplastic agents during preparation and storage for in vitro assays. **Cancer Chemother Pharmacol**, v. 17, n. 1, p. 1-10, 1986.

Hipercoagulabilidade na Síndrome Nefrótica

Patrícia Medeiros de Souza
Clarisse Danielli Silva Albergaria
Jéssica Lucena de Oliveira
João Gabriel Araújo Almeida

Síndrome Nefrótica

A Síndrome Nefrótica é caracterizada pela presença de extensa proteinúria (excreção de proteína maior do que 3,5 g/24 horas em um adulto), hipoalbuminemia (albumina sérica menor que 3,0 g/dL), e edema periférico. Os pacientes com essa condição clínica têm uma incidência aumentada (10 a 40 por cento dos pacientes) de trombose arterial e venosa (principalmente na veia cava profunda e veia renal) e embolia pulmonar [1].

As principais manifestações clínicas da síndrome nefrótica são proteinúria e edema. Outras manifestações incluem desnutrição proteica, hipovolemia, insuficiência renal aguda, perda urinária de hormônios, hiperlipidemia, aumento da susceptibilidade à infecção e aumento do potencial para aterosclerose [1].

O aumento da perda de macromoléculas através da parede capilar glomerular lesionada resulta em proteinúria. A albumina é a principal proteína excretada via urinária, mas outras proteínas do plasma, incluindo os inibidores de coagulação, transferrina e proteínas de transporte, tais como a proteína de ligação à vitamina D podem, também, ser perdidos assim [1].

O tratamento da Síndrome Nefrótica inclui a administração de um inibidor da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores dos receptores da angiotensina para reduzir a pressão intraglomerular, e a restrição de sódio na dieta e diuréticos de alça para reduzir o edema. As alterações lipídicas induzidas pela Síndrome Nefrótica geralmente revertem após resolução da doença, mas a maioria dos pacientes são tratados inicialmente com um inibidor da HMG-CoA redutase (estatinas). Tromboembolismo venoso e arterial são tipicamente tratados com heparina seguido de varfarina durante o tempo que o paciente permanece nefrótico [1].

Fenômenos Tromboembólicos

Várias alterações homeostáticas que predisõem a um estado de hipercoagulabilidade têm sido relacionadas à Síndrome Nefrótica, justificando a maior incidência de eventos tromboembólicos [2]. Dentre estas, são citadas: redução dos níveis e/ou atividade das proteínas C e S, hiperfibrinogenemia, albuminúria, comprometimento da fibrinólise, maior agregação plaquetária, níveis elevados de dímero D, diminuição de marcadores de ativação da coagulação, de plasminogênio e da antitrombina III (AT III) [3, 11].

A perda de antitrombina III pela urina é o principal fator determinante da hipercoagulabilidade na Síndrome Nefrótica. Esse estado de hipercoagulabilidade frequentemente resulta em trombose venosa profunda (TVP), especialmente das veias renais.

O risco de trombose está também relacionado com a gravidade da hipoalbuminemia e tende a ocorrer no início do curso da doença [4,5,6,7,8,9]. A hipoalbuminemia favorece a síntese de tromboxano A2 pela plaqueta e por síntese hepática, o que leva ao desenvolvimento de hipercolesterolemia e à elevação dos fatores pró-coagulantes fibrinogênio, fibronectina, fator V, VIII e XIII, que, em conjunto, contribuem para a ativação plaquetária [2]. O aumento do consumo de fatores pró-coagulantes dá-se pela exacerbada formação de trombos intravasculares [10].

A tendência para a formação de trombos na veia renal pode ser, em parte, devido à perda de fluido através do glomérulo. Isso resulta em hemoconcentração na circulação pós-glomerular, que é agravada pelo tratamento com diuréticos, podendo promover a formação de trombos em pacientes que já estão hipercoagulados [11].

Tratamento da hipercoagulabilidade na Síndrome Nefrótica

Não há estudos randomizados para orientar a terapia ideal de hipercoagulabilidade na Síndrome Nefrótica. Existem dois aspectos para a que devem ser considerados: 1- anticoagulantes para prevenir eventos tromboembólicos e 2- dissolução ou remoção do trombo com a terapia trombolítica [1].

Há três questões que devem ser abordadas para o tratamento de tromboembolismo em pacientes com a Síndrome Nefrótica:

- a) Anticoagulação profilática;
- b) Anticoagulação para Trombose Venosa Renal assintomática;
- c) Anticoagulação após um evento sintomático tromboembólico.

a) Anticoagulação profilática

A probabilidade de benefício da anticoagulação profilática depende de três fatores: a incidência de eventos trombóticos, a capacidade de anticoagulação para prevenir tais eventos e o risco de sangramento associado com a anticoagulação [1].

Não é rotineiramente indicada anticoagulação profilática para a maioria dos pacientes com Síndrome Nefrótica que não têm outra razão para anticoagulação. Alguns especialistas anticoagulam profilaticamente os pacientes com Síndrome Nefrótica grave que possuam um fator de risco adicional para trombose (por exemplo, um evento idiopático tromboembólico anterior, imobilização, insuficiência cardíaca grave, obesidade mórbida, cirurgia abdominal ou ginecológica, ou fibrilação atrial) [1].

A decisão de anticoagulação profilática deve ser equilibrada com o risco de hemorragia. Potenciais contraindicações incluem a idade avançada, hipertensão mal controlada, história de hemorragia gastrointestinal, doença hepática crônica, distúrbios intracranianos e preocupações sobre a adesão do paciente [1].

a) Anticoagulação para Trombose Venosa Renal assintomática

Anticoagulantes devem ser administrados nos pacientes com Trombose Venosa Renal descoberta incidentalmente, a menos que contraindicada, da mesma forma que a anticoagulação para eventos tromboembólicos sintomáticos [1].

b) Anticoagulação para um evento tromboembólico

O tratamento geralmente consiste de anticoagulação, inicialmente com heparina não fracionada ou de baixo peso molecular e varfarina [12,13]. Em pacientes com Síndrome Nefrótica, a varfarina tem uma eficácia superior a da heparina, já que alguns destes são parcialmente resistentes ao tratamento com heparina, devido à deficiência grave de antitrombina III, a qual tem seus níveis plasmáticos reduzidos na Síndrome Nefrótica [17]. Contudo, nos casos de indicação imediata de anticoagulação (Trombose Venosa Renal, Tromboembolismo Pulmonar), só resta a opção da heparina, pois ela é o único anticoagulante com efeito imediato.

A varfarina deve ser administrada por um tempo mínimo de 6 a 12 meses. No entanto, a maioria dos especialistas considera que o tratamento deve ser continuado durante tanto tempo quanto o paciente permanecer nefrótico [14,15, 18]. O tratamento objetiva manter o INR entre 2,0 e 3,0. Este

nível de anticoagulação é associado com um aumento modesto no risco de hemorragia [18].

Varfarina versus Heparinas

A varfarina é um anticoagulante oral e atua como antagonista da vitamina K inibindo, com isso, a carboxilação gama e a consequente ativação dos resíduos de ácido glutâmico dos fatores de coagulação II, VII, IX e X [16, 18].

A heparina atua inibindo a coagulação por meio da ativação da antitrombina III. Essa proteína inibe a trombina e o fator Xa. A heparina atua modificando a interação entre a antitrombina e a trombina acelerando a velocidade de ação dessas inibições. Para inibir a trombina é necessário que a enzima se ligue tanto à enzima quanto à antitrombina. Para inibir o fator X, é necessário apenas que a heparina se ligue a antitrombina III, portanto, a trombina é mais sensível ao efeito inibitório do complexo heparina-antitrombina III do que o fator X [16, 17].

A Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM) somente potencializa a ação da antitrombina III sobre o fator Xa, mas não sobre a trombina, devido ao fato de que esse tipo de heparina não tem tamanho suficiente para se ligar à enzima e ao inibidor simultaneamente, o que é indispensável para a inibição da trombina, mas não do fator X [16, 17].

Diante dos mecanismos de ação descritos, entende-se o porquê da falha terapêutica nos pacientes com Síndrome Nefrótica em uso de heparina, uma vez que essa necessita de proteínas (especialmente a antitrombina III) as quais são extensivamente depletadas nessa condição clínica, o que, no entanto, não influencia a ação do anticoagulante cumarínico.

Emprego do Esquema de Raschke para heparinização em paciente com diagnóstico de TVP e com alteração da função renal

De acordo com Esquema de Raschke, a taxa de infusão de heparina é dependente do peso corporal do paciente tanto para dose inicial em bolus, como para infusão contínua.

A Rotina de Heparinização é conhecida como Esquema de Raschke, que se baseia em dados de experimentação clínica que visam manter os níveis plasmáticos de heparina entre 0,35 a 0,70 unidades/ml corrigidos para o peso corpóreo.

Devido à farmacodinâmica da heparina e pela característica clínica de seu uso, o Esquema de Raschke preconiza o emprego de um bolus inicial,

seguido de infusão corrigida de acordo com o tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA).

Descrição:

→ bolus inicial de 80 unidades/Kg;

→ preparar a solução de heparina com 5 mL (25.000 unidades);

→ 100 u/ml (25.000 unidades em 250ml de soro fisiológico);

→ solicitar TTPA a cada 6 horas, espaçando-se para controles de 12 horas quando se obtiver 2 controles seguidos dentro da faixa ideal;

→ ajustar a administração da heparina de acordo com a tabela abaixo:

TTPA	Bolus	Interrupção	Mudança na infusão
< 35	80u/ Kg	0	aumentar 4u/Kg/h
35- 45	40u/ Kg	0	aumentar 3u/Kg/h
46- 60	40u/ Kg	0	aumentar 2u/Kg/h
61- 85	0	0	manter a infusão
86- 110	0	0	reduzir 2u/Kg/h
> 110	0	60 minutos	reduzir 4u/kg/h

Obs.: infusão inicial de 18 u/kg/h

→ arredondar a taxa de infusão para o valor mais próximo;

→ quando o peso do paciente tiver peso abaixo de 50 kg ou acima de 120 kg, mantenha respectivamente o mínimo ou o máximo permitido pela tabela.

Referências bibliográficas

1. UpToDate: banco de dados. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/>>. Acesso em: 10 mar. 2013.
2. LILOVA, M. I.; VELKOVSKI, I. G.; TOPALOV, I. B. Thromboembolic complications in children in Bulgária (1974-1996). **Pediatr Nephrol**, n. 15, p. 74-78, 2000.
3. RABELINK, T. J. et al. Thrombosis and hemostasis in renal disease. **Kidney Int**, n. 46, p. 287, 1994.
4. MAHMOODI, B. K. et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. **Circulation**, v. 117, n. 2, p. 117-224, 2008.
5. BARBOUR, S. J. et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. **Kidney Int**, v. 81, n. 2, p. 81-190, 2012.
6. MERCADAL, L. et al. Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. **Nephrol Dial Transplant**, v. 17, n. 10, p. 1771-1778, 2002.

7. CHERNG, S. C. et al. The role of lung scintigraphy in the diagnosis of nephrotic syndrome with pulmonary embolism. **Clin Nucl Med**, v. 25, n. 3, p. 167-172, 2000.
8. KUHLMANN, U. et al. Incidence and clinical significance of thromboses and thrombo-embolic complications in nephrotic syndrome patients. **Schweiz Med Wochenschr**, v. 111, n. 27-28, p. 1034-1040, 1981.
9. WALDMAN, M. et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 2, n. 3, p. 445-453, 2007.
10. SAGRIPANTI, A.; BARSOTTI, G. Hypercoagulability, intraglomerular coagulation, and thromboembolism in nephrotic syndrome. **Nephron**, v. 70, n. 3, p. 271-281, 1995.
11. SINGHAL, R.; BRIMBLE, K. S. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: pathophysiology and clinical management. **Thromb Res**, v. 118, n. 3, p. 397-407, 2006.
12. GLASSOCK, R. J. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome: a clinical conundrum. **J Am Soc Nephrol**, v. 18, n. 8, p. 2221-2225, 2007.
13. WU, C. H. et al. Successful outpatient treatment of renal vein thrombosis by low-molecular weight heparins in 3 patients with nephrotic syndrome. **Clin Nephrol**, v. 65, n. 6, p. 433-440, 2006.
14. LLACH, F. Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. **Kidney Int**, v. 28, n. 3, p. 429-439, 1985 1985.
15. RABELINK, T. J. et al. Thrombosis and hemostasis in renal disease. **Kidney Int**, v. 46, n. 2, p. 287-296, 1994.
16. RANG, H. P. et al. **Rang & Dale Farmacologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.
17. GARCIA, D. A. et al. Parenteral Anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. **CHEST**, v. 141, n. 2, p. 24s-43s, 2012.
18. AGENO, W. et al. Oral Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. **CHEST**, v. 141, n. 2, p. e44s-e88s, 2012.

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, retrognatía, 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. BIANCH, 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.

Varfarina

Adriane Dallanora
Aiessa Balest
Angélica Pires Lucas
Anna Rayk Guimarães Bezerra
Bárbara de Oliveira Mariquito
Chijioke Kevin ObikeAjuluOkeke
Etienne Santos
Gabriela Cabral Melo Netto
Gleice Rocha Ferreira Borges
Glrice Kelli
Inaê Aquino
José Bernardo De Souza
Júlia Dantas
Juliana Carvalho Rocha Alves Da Silva
Juliana Kelly Barbosa de Andrade
LaisaCherubin De Almeida
Larissa Araújo
Laurenio Sergio
Ludmila Alvim Gomes Pinho
Maiane Araújo
Manuella De Carvalho Capparelli Santa Maria
Maria Luiza Mendes Moreira Franco
Nidgia Ramonne
Priscilla Azevedo
Patrícia Medeiros
Raphael Santana
Solange Leite
Talita Cristina
Verônica Soares

Introdução

A hemostasia é o processo dinâmico que regula a manutenção do sangue. O desequilíbrio desse processo pode causar sangramento excessivo ou trombose.¹

O tratamento utilizado em caso de trombose inclui os agentes anticoagulantes. O mecanismo de ação destes fármacos inclui: os inibidores diretos e indiretos da trombina, os agentes fibrinolíticos e os antiplaquetários.² Dentro da realidade brasileira a varfarina é uma das mais importantes drogas

anticoagulantes usadas na terapêutica, desde ambulatórios a hospitais terciários.

A varfarina, fármaco da classe dos anticoagulantes orais, é antagonista da vitamina K. Essa vitamina quando reduzida e associada ao CO₂ e O₂ desencadeia a reação descarboxi dos fatores de coagulação (fatores II, VII, IX e X) e das proteínas anticoagulantes C e S, levando à coagulação sanguínea. A VKOR, enzima que catalisa o processo de redução da vitamina K, é inibida pela varfarina. Em altas concentrações de vitamina K, a enzima DT-diaforase pode converter a vitamina em hidroquinona, a qual neutraliza os anticoagulantes orais.³

Com relação a seus aspectos farmacocinéticos, a varfarina liga-se quase completamente à albumina, cerca de 99%,⁴ a meia-vida varia entre 25 e 60 horas e ação tem duração de 2 a 5 dias. Sua forma mais potente, S-varfarina, é metabolizada principalmente pela CYP2C9. A dose usual para adultos é de 2 – 5 mg/dia durante 2 – 4 dias, seguida de manejo de dose entre 1-10 mg/dia conforme o valor Relação Normalizada Internacional (RNI), um valor derivado do tempo de protrombina (TP) do paciente.³

Quando a varfarina é administrada por via oral tem absorção rápida e quase completa pelo trato gastrointestinal, sofrendo redução na absorção na presença de alimentos.⁵ A concentração máxima da varfarina no sangue é observada dentro de 1 hora após sua ingestão.⁶

A eficácia e a segurança da varfarina estão relacionadas aos valores do RNI no sangue. A monitorização do RNI e ajustes de dose da varfarina são freqüentemente necessários, devido a influências causadas por mudanças na administração concomitante de medicamentos dieta, consumo de álcool, doenças agudas, doenças hepáticas e fatores desconhecidos.⁷

Entre os efeitos adversos mais importantes estão o sangramento e a trombose. O risco de sangramento é frequente em altas doses de varfarina, e aumenta com a intensidade e duração da terapia. Este efeito está relacionado também ao aumento do risco de acidente vascular cerebral hemorrágico (ICH) e aumento moderado do risco de hemorragia subaracnóide (SAH)^{8,9}. A

trombose ocorre em baixas doses do anticoagulante ou nos casos de interação com medicamentos ou alimentos.

As interações medicamentosas são um evento clínico farmacológico, nos quais os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco, bebida, alimento ou algum agente químico, sendo causa comum de efeitos adversos.¹⁰

As principais interações medicamentosas podem ser classificadas em dois grupos principais: interações farmacocinéticas e interações farmacodinâmicas. As interações classificadas como farmacocinéticas, envolvem a absorção, a distribuição, a metabolização e excreção do medicamento.¹¹ Já as interações farmacodinâmicas estão envolvidas diretamente na função do receptor, ou seja, são alterações no efeito de um fármaco provocadas pela presença de outra substância em seu sítio de ação, ou ainda, no mesmo sistema fisiológico.^{11,12} A varfarina pode, potencialmente, interagir com um grande número de drogas. Interações a nível de CYP2C9 afetam a farmacocinética, e a nível VKORC1 afetam a farmacodinâmica da varfarina.^{13,14}

Observar a incidência de interações medicamentosas com a varfarina é fundamental para a qualidade e monitoramento da terapia.¹² Interações medicamentosas graves que aumentam a toxicidade da varfarina incidem em efeitos adversos graves como morte, hemorragia grave ou necessidade de interromper o tratamento com a varfarina. Já as interações medicamentosas graves de inibição da varfarina diminuem sua eficácia, aumentando a possibilidade de trombose.⁷

Metodologia

Este trabalho constitui-se de uma pesquisa de caráter observacional, descritiva, tipo de revisão de literatura. As amostras foram constituídas por livro-textos sobre o assunto, bases de dados: MICROMEDEX®, UPTODATE®, PUBMED®, MEDLINE®, SCIELO®, LILACS®, LEXI-INTERACT®, WEB OF

SCIENCE® e WEB OF KNOWLEDGE®. Como critérios de busca foram utilizadas as palavras-chave: *warfarin*, *warfarin AND drug interaction*, *warfarin AND treatment*, *warfarin AND vegetable AND interactions*, *warfarin AND food AND interaction*, *warfarin AND food*, *warfarin AND vitamin K*, *warfarin AND herbal interactions*, *warfarin AND monitoring parameters*, *warfarin interaction food*, *warfarin and vitamin k containing foods*, *warfarin AND soybean*, *warfarin AND cranberry*, *warfarin AND hypericum*, *warfarin AND angelica*, *warfarin AND ginseng*, *warfarin AND allium*, *punica AND warfarin*, *warfarin AND cannabis*, *warfarin AND camellia*, *warfarin AND omega 3*, *warfarin AND ginkgo biloba*, *warfarin AND passiflora*, *warfarin AND antineoplasics*, *antineoplastic AND warfarin AND interaction*, *azathioprine AND warfarin*, *etoposide AND warfarin*, *tamoxifen AND warfarin*, *vorinostat AND warfarin*, *SSRIs AND warfarin*, *nonsteroidalantiinflammatory drugs AND selective cyclooxygenase-2 inhibitors AND warfarin*, *warfarin AND amiodarone*, *warfarin AND levothyroxine*, *warfarin AND levothyroxine*, *warfarin AND control*, *warfarin AND glibenclamide*, *warfarin AND zafirlukast*, *warfarin AND response*, *warfarin AND ritonavir*, *warfarin AND antirretroviral*, *warfarin AND anticoagulants*, *warfarin AND clopidogrel*, *warfarin AND testosterone*, *warfarin AND estrogens* e *warfarin AND fibrate*

Resultados

Utilizando a palavra chave *warfarin AND food AND interaction* foram encontrados cento e trinta (130) artigos e no uso da palavra-chave *warfarin AND druginteraction* foram encontrados dois mil e seiscentos e sessenta e três (2663) artigos.

Foram incluídos para formulação do trabalho sessenta e oito (68) artigos e quatro(4) livros .

As interações com a varfarina foram identificadas na base de dados do Lexi-interact® e no total foram identificadas cento e oitenta e sete (187) interações medicamentosas com a varfarina. A seleção foi realizada utilizando as interações ambulatoriais consideradas como altamente prováveis ou

prováveis. Na base de dados Lexi-interact® foram selecionadas as interações da varfarina classificadas com risco C, D e X.

Na parte de interações com alimentos, foram utilizados os artigos de *Holbrook et al., 2005*⁽⁷⁾, *Ducharlet et al. 2011*⁽¹⁵⁾, *Haber et al. 2012*⁽¹⁶⁾ e *Jarvis et al. 2010*⁽¹⁷⁾. Estes artigos apresentavam alimentos que potencialmente interagem com a varfarina, seja pela quantidade de vitamina K ou pela indução/inibição enzimática. Foram utilizados todos os alimentos presentes nos artigos, sendo tipicamente brasileiros ou não.

Discussão

Interação com alimento

A varfarina pode interagir com vários alimentos, os quais podem afetar a função plaquetária e o efeito anticoagulante a nível farmacodinâmico (Tabela 1); ou a nível farmacocinético (Tabela 2), alterando o metabolismo e a depuração.

QUADRO 1. Interações farmacodinâmicas entre alimentos e varfarina

Alimento	Efeito	Mecanismo
Vitamina E	Potencializa	Inibi a oxidação de vitamina K reduzida
Chá Verde (<i>Camellia sinensis</i>)	Inibe	Contém Vitamina K e possui efeito antiplaquetário
Anis	Potencializa	Apresenta efeito anticoagulante
Dongquai	Potencializa	Apresenta efeito anticoagulante
Alho (<i>Allium sativum</i>)	Potencializa	Apresenta efeito antiplaquetário
Fucus (<i>Fucus vesiculosus</i> L.,)	Potencializa	Efeito semelhante a heparina

Folhas verdes (aipo, agrião, alface, alfafa, aspargo, brócolis, couve, couve-flor, espinafre, nabo e repolho)	Inibe	Contém Vitamina K
Alimentos ricos em proteínas (bife de fígado e de porco)	Inibe	Proteínas
Óleo de Peixe (Ômega 3)	Potencializa	Apresenta efeito antiplaquetário

QUADRO 2 - Interações farmacocinéticas entre varfarina e alimentos

Alimento	Efeito	Mecanismo
Álcool (uso agudo)	Potencializa	Inibe o metabolismo
Álcool (uso crônico)	Inibe	Induz a CYP 3A4 e a 1A2
Suco de Grapefruit	Potencializa	Inibe a CYP 3A4 e a 2C9
Cranberry (<i>Vaccinium microcarpum</i>)	Potencializa	Inibe a CYP 2C9
Carbucina (Abóbora, Saw Palmetto (<i>Serenoa repens</i>), Vitamina E)	Potencializa	Propriedades anticoagulantes
Alho (<i>Allium sativum</i>)	Potencializa	Inibe a CYP 3A4 e a 2C9
Ginkgo biloba	Potencializa	Diminui a depuração
Passiflora	Inibe	Prolonga o Tempo de protrombina (TP) e Tempo de tromboplastina parcialmente ativada (TTPA)
Erva-de-São-João (<i>Hypericum perforatum</i>)	Inibe	Induz a CYP 3A4 a 2C9, e a 1A4
Ginseng oriental (<i>Panax ginseng</i>) *	Potencializa	Inibe a CYP 3A4 e a CYP 2D6
Romã (<i>Punica granatum</i>)	Potencializa	Inibe a CYP 2C9

O efeito anticoagulante da varfarina pode sofrer várias interações, por essa razão é importante o monitoramento da terapia. No início do tratamento, é recomendável fazer monitoramento diário de TP ou RNI para ajuste de doses.¹⁸ Em seguida, a cada duas semanas ou mensalmente, até a relação dose-resposta ser estável. Assim, a partir do TP é calculada RNI para acompanhar a eficácia e adesão do paciente.²³ O intervalo terapêutico ótimo para RNI, a fim de minimizar riscos de trombose ou hemorragia deve ser entre 2,0 e 3,0 para a maioria das indicações,²³ e entre 2,0 e 3,5 para o uso de próteses cardíacas.¹⁹

Uma forma alternativa para monitorar a terapia anticoagulante é por meio de dispositivos individuais para avaliar RNI em casa. Seu uso é seguro e tem sido relatado como mais eficaz que o monitoramento laboratorial²⁰. A genotipagem dos genes CYP2C9 e VKORC1 também pode ser considerada

para o acompanhamento da dosagem de varfarina, já que existe uma variação genética entre os indivíduos em relação à resposta a esse anticoagulante²¹. Esses genes estão envolvidos no metabolismo e na farmacodinâmica do fármaco, e dessa forma contribuem para a variabilidade da resposta e podem explicar a variação étnica quanto às doses necessárias, principalmente em caucasianos e em japoneses²¹. Os níveis séricos de varfarina também podem ser acompanhados por espectrometria de massa ou HPLC. Estes são utilizados em pacientes que alegam o cumprimento do regime medicamentoso, sem, no entanto, demonstrar prolongamento adequado ou proporcional de TP/RNI²².

A varfarina possui índice terapêutico estreito, alta incidência de interações fármaco-fármaco ou alimento-fármaco, e está entre os 10 medicamentos mais comumente envolvidos em reações adversas medicamentosa (RAM)²⁵.

Alimentos ricos em vitamina K, como óleos vegetais e vegetais de folhas verdes, tendem a inibir ou reduzir a eficácia da varfarina por antagonizar seu efeito anticoagulante. O aumento de vitamina k plasmática causada pela ingestão desses alimentos, e também multivitamínicos, altera o estado de equilíbrio da varfarina, reduzindo conseqüentemente o RNI. A ingestão de vitamina k ideal para manter a estabilidade do efeito anticoagulante é 1ug/kg^{23,24}.

O chá verde (*Camellia sinensis*), muito consumido pela população, contém quantidade significativa de vitamina K. Em altas doses pode antagonizar o efeito anticoagulante da varfarina diminuindo o RNI. A concentração da vitamina K no produto final depende da diluição e da quantidade de folhas secas utilizada no chá. Portanto, a interação depende da quantidade de chá consumida por dia⁴³.

A interação com alimentos à base de soja também é importante, devido ao extenso consumo dessa leguminosa. O leite de soja e óleo de soja são relatados na literatura por causarem redução do RNI e conseqüentemente diminuição da eficácia anticoagulante da varfarina. O mecanismo de ação dessa interação não é claro. Acredita-se que a soja pode alterar mecanismos de absorção e metabolização da varfarina por alterar sistema de efluxo da

glicoproteína P ou o transporte de polipeptídeos orgânicos^{26,27}.

A associação do padrão alimentar e a resposta anticoagulante da varfarina foi avaliada em um grupo de 115 brasileiros com doença vascular. Nesses indivíduos, o feijão e o óleo de soja foram as fontes primárias de consumo de vitamina K (filoquinona), representando 40% da ingestão, e resultam na variação do efeito anticoagulante, reduzindo RNI e TP²⁸.

O uso de varfarina e *Cannabis sativa* diminui a eficácia do medicamento, pois os fitocanabinóides Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), o canabidiol, e o canabinol, inibem a CYP2C9²⁹.

O uso esporádico de *Vaccinium macrocarpon*, cranberry, e varfarina não tem efeito sobre os níveis plasmáticos das formas S-varfarina e R-varfarina, excluindo desta forma as interações farmacocinéticas. Também não foram observadas interações farmacodinâmicas que influenciassem o RNI. Porém, observa-se a associação temporal dos efeitos adversos da varfarina e o consumo de suco de cranberry^{30,31,32}.

O *Ginkgo biloba* pode interagir com varfarina, resultando em um aumento dos efeitos da varfarina pela diminuição da depuração. Pode causar hemorragia intracerebral, visão turva e sangramento espontâneo da íris para a câmara anterior do olho após o início do ginkgo em indivíduo que faz uso prolongado de varfarina. Foi observado que o sangramento teve interrupção com o fim do uso do ginkgo que possui lactonas terpenos com atividade antiplaquetas de ativação³³.

A ingestão de alimentos ricos em vitamina E potencializa o efeito da varfarina. A vitamina E presente em alimentos de origem vegetal, principalmente nos vegetais verde-escuros e nas sementes oleaginosas, e de origem animal, gema de ovo e fígado, interfere na ativação do fator de coagulação dependente de vitamina K e inibe a conversão do fator X em fator Xa, apresentando propriedade anticoagulante.^{40,41} Além disso, a vitamina E também possui efeito antiplaquetário, por inibir a agregação das plaquetas pelo mecanismo mediado por estresse oxidativo.^{41,42}

O consumo excessivo de suco de maracujá relacionado a problemas de coagulação em pacientes tratados com varfarina foi evidenciado após dois compostos de peso molecular distintos serem caracterizados com ação inibitória que compõem o maracujá. Um dos compostos encontrado no

maracujá é um inibidor de tripsina semelhante aos inibidores da família Bowman-Birk, com o nome Peti-I12, e o outro é um composto ativo na coagulação que prolonga o aPTT (Tempo de tromboplastina parcialmente ativada) e TP, mas não altera a TT (tempo de trombina)³⁴.

A associação de ômega-3 e varfarina pode ocorrer devido ao crescente uso do óleo de peixe para tratar hiperlipidemia, doença cardíaca coronária e hipertensão. O mecanismo de ação de AGPI n-3, presente no óleo, não é completamente compreendido, mas foi proposto ação antiplaquetária e anticoagulante em altas doses, entre 3 e 6 g/dia. Apesar de existirem poucos estudos sobre esta associação, é importante que profissionais de saúde sejam alertados sobre os riscos de sangramento associado à terapia³⁵.

O Gogi (*Lyciumbarbarum L.*), muito usado na medicina chinesa, tem sido estudado quando associado com varfarina. Há relatos na literatura do aumento do valor do RNI quando associado ao tratamento anticoagulante. Portanto, os pacientes devem ser instruídos a evitar bebidas à base de plantas, tais como suco de goji, durante o tratamento com varfarina^{35, 36, 37}.

Um estudo aberto, randomizado, cruzado com 12 indivíduos saudáveis do sexo masculino, os quais receberam uma dose única de 25mg de varfarina após 7 dias de pré-tratamento e 7 dias de pós-tratamento com erva de São João (*Hypericum perforatum*) demonstrou diminuição do efeito farmacológico da varfarina. A eliminação aparente de ambas, S-varfarina e R-varfarina, é provocada pela indução da enzima citocromo P 450 pela erva de São João, que por sua vez conduziu a redução significativa da concentração sérica da droga^{38,39}.

A interação do ginseng associado à varfarina é controversa. Um estudo randomizado, duplo-cego com duração de 4 semanas, 20 pacientes receberam varfarina por 3 dias durante 1 – 4 semanas. Em seguida, os pacientes usaram *Ginseng americano* e placebo por duas semanas. Neste estudo, o ginseng americano reduz o efeito anticoagulante da varfarina. Desta forma, é importante orientar o paciente sobre o uso de ginseng em sua dieta⁴⁰.

Alguns produtos naturais apresentam pouca evidencia científica de interação com a varfarina. Existem relatos de casos indicando interação de varfarina com romã (*Punica granatum*), anis (*Pimpinella anisum*), alho (*Allium*

sativum), Dong quai (*Angelica sinensis*) e fucus (*Fucus vesiculosus*). Apesar da pouca evidência, é importante chamar a atenção dos profissionais de saúde a fim de evitar possíveis interações entre esses alimentos e a varfarina.

Interação com medicamento

A varfarina também pode interagir com vários medicamentos, os quais podem afetar a função plaquetária e o efeito anticoagulante a nível farmacodinâmico ou nível farmacocinético, alterando o metabolismo e a depuração. A tabela 3 apresenta as principais interações medicamentosas com a varfarina e seu provável mecanismo.

QUADRO 3 – Interação varfarina e medicamentos

Classe	Medicamento	Efeito	Mecanismo
Antineoplásicos	Fluoracil, Tamoxifeno,	Potencializa	Inibe CYP2C9
	Azatioprina	Inibe	Polimorfismo genético
	Cisplatina e Etoposídeo	Potencializa	Desconhecido
	Vorinistat	Potencializa	Polimorfismo genético
Inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRSs)	Todos da classe	Potencializa (Efeito aditivo e sinérgico)	Influencia a hemostase primária e prologa a duração do sangramento
Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)	AAS	Potencializa	Mecanismo antiplaquetário
	Todos da classe	Potencializa	Inibição de tromboxanos
Inibidores e indutores da	Cimetidina, Metronidazol,	Potencializa	Inibe CYP2C9

CYP2C9 em geral	Eritromicina, Antibióticos do grupo das Quinolonas e Sulfonilureias		
	Rifampicina, Carbamazepina, Barbitúricos, Fenitoína	Inibe	Induz CYP2C9
Antiretrovirais	Ritonavir, Darunavir e Raltegravir, Nevirapina	Inibe	Induz CYP2C9
	Saquinavir, Efavirenz	Potencializa	Inibe CYP2C9
Outros anticoagulantes	Todos	Potencializa	Sinergismo
Medicamentos Hormonais	Testosterona	Potencializa	Reduz produção de fatores de coagulação
	Progesterona, Estrogênio	Inibe	Potencial pró-trombótico
	Prednisona	Inibe ou potencializa	Mecanismo desconhecido
Outros medicamentos	Amiodarona	Potencializa	Inibe CYP2C9
	Levotiroxina	Potencializa	Inibe a produção dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K
	Fibratos	Potencializa	Sinergismo
	Estatinas	Potencializa	Inibe CYP

Os antineoplásicos são medicamentos largamente utilizados na clínica em situações de internação, concomitantemente a vários outros fármacos. A varfarina é constantemente utilizada em conjunto com eles em diversas situações, um importante fator para interação medicamentosa. A natureza dessa interação da varfarina com os antineoplásicos pode ser tanto de diminuição quanto de aumento de efeito, dependendo do antineoplásico considerado. Muitos dos mecanismos ainda são desconhecidos, por um lado devido ao fato de muitos desses medicamentos serem novos. Alguns mecanismos estão ligados ao aumento ou diminuição de metabolização, polimorfismo genético, aumento do tempo de protombina e RNI.⁴⁸

Alguns medicamentos em especial merecem nota. Para a azatioprina, usada também em casos de transplante e doenças reumatológicas, o mecanismo da interação ainda é obscuro. Embora as pesquisas atuais indiquem uma possível interação farmacocinética, não descarta-se a possibilidade da interação estar associada a um polimorfismo genético, sendo já detectadas mutações específicas que tem grande importância.⁴⁹ A azatioprina é um pró fármaco que é metabolizado a 6- mercaptopurina. Dessa forma, a mercaptopurina em si também apresenta o mesmo efeito de resistência a varfarina. No caso de ambas drogas, o ajuste necessário pode chegar a mais que o dobro da dose para alcançar a necessidade terapêutica.⁵⁰

A grande maioria dos antineoplásicos que interagem com a varfarina possuem um efeito potencializador, devido aumento nos níveis de concentração ou sinergismo de efeito. A cisplatina e o etoposídeo são exemplos de medicamentos para o tratamento do câncer que aumentam a concentração de varfarina, podendo causar sangramentos. O mecanismo ainda é desconhecido, mas pesquisas indicam que não é uma questão de polimorfismo genético ou metabolização.⁵¹ Já a interação da varfarina com o fluoruracil é de gravidade bem conhecida e documentada, no caso desta, o risco de sangramento é aumentado e o RNI e o tempo de protrombina devem ser monitorados com extrema cautela. Isso ocorre porque o fluoruracil diminui a produção da CYP2C9, responsável pela metabolização da varfarina, e as concentrações aumentadas desta no sangue ultrapassam facilmente a dose terapêutica indicada.⁵²

Outra importante droga antineoplásica que interage de forma perigosa com a varfarina é o tamoxifeno (e outros medicamentos da sua classe, como o tiremifeno e o ospemifeno), largamente empregado no tratamento do câncer de mama. A associação é contraindicada em certos casos, por aumentar o risco de sangramento a níveis de inaceitáveis. Os mecanismos ainda estão muito obscuros, mas um dos mais bem documentados se refere, a diminuição da metabolização da varfarina por inibição do CYP (nesse caso, não apenas o 2C9).⁵³

A varfarina também interage com o vorinostat, causando aumento do tempo de pró-trombina e do RNI, e aumentando a possibilidade de sangramento. (54) Outros novos agentes antineoplásicos em teste parecem apresentar interação com a varfarina, o que faz com que essa classe mereça atenção especial no que tange a possíveis e constates interações medicamentosas.

Inibidores da recaptção seletiva da serotonina (IRSS) , e também os de recaptção da noradrenalina podem influenciar a hemostase primária e prologar a duração do sangramento. Esse efeito pode ser aditivo e sinérgico ao da varfarina, causando hemorragias. Casos de interação muito sérios já foram relatados, onde a interação com os IRSSs causou hemorragia primária intracerebral a nível fatal.⁵⁵

O uso de Anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) concomitante com a varfarina merece uma relativa atenção devido a sua possível ação antiplaquetária via inibição de tromboxano. Isto pode gerar sangramentos por sinergia a ação da varfarina. Essa sinergia pode acontecer em menor ou maior grau dependendo do AINE em questão, sendo menor para os cox-2 seletivos. No caso dos derivados do AAS (ácido acetil salicílico) essa interação é mais acentuada e merece um nível maior de atenção, com altas possibilidades de sangramento.^{56,57}

A avaliação do uso concomitante da varfarina com a amiodarona é importante devido a possível associação dessas drogas num mesmo tratamento, já que a amiodarona é um potente antiarrítmico. A amiodarona interage com a varfarina a nível cinético pois um dos seus metabólitos

(monodesetilamiodarona - MDEA) é capaz de inibir o *clearance* dos metabólitos da varfarina, diminuindo sua excreção. Porém o seu efeito mais importante está relacionado à inibição da CYP2C9. O MDEA é 50 a 90% mais capaz de inibir a CYP que a amiodarona, de forma que essa ação farmacocinética ligada a ação no *clearance* são capazes de aumentar de forma importante a concentração de Varfarina ativa, podendo causar sangramentos.⁵⁸

Pacientes em uso de levotiroxina concomitantemente a varfarina podem ter maior risco de sangramento. Isso ocorre porque a levotiroxina inibe a produção dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K, inibidos também pela varfarina. O risco parece ser aumentado em pacientes onde a levotiroxina foi introduzida após a varfarina e estão com a dose para tratamento com o anticoagulante estabilizada (30 dias de uso). O risco é menos significativo onde a varfarina é introduzida para pacientes já em uso da levotiroxina.⁵⁹

A varfarina é extensamente metabolizada pelo fígado no sistema CYP, especialmente na CYP2C9. Assim sendo, medicamentos tradicionalmente inibidores da CYP2C9 (como Cimetidina, metronidazol, eritromicina e antibióticos do grupo das quinolonas) podem aumentar a concentração do anticoagulante no sangue e causar sangramentos. Da mesma forma, medicamentos que induzem a CYP2C9 (rifampicina, carbamazepina, barbitúricos) aumentam a metabolização da varfarina, diminuindo sua concentração e conseqüentemente o efeito anticoagulante, podendo gerar falhas no tratamento e aumentar o risco de trombose.⁶⁰

Uma importante classe de medicamentos que inibe a CYP2C9 são as sulfoniluréias. Além de diminuir a metabolização da varfarina, a hipoglicemia tem risco aumentado quando há uma associação de varfarina e sulfoniluréias. O mecanismo dessa interação ainda não é completamente conhecido.⁶¹

Outra classe de medicamentos que é inibidora da CYP é a dos inibidores de Leucotrienos. Por serem medicamentos novos, muitos desconhecem essa informação. Porém esse potencial de inibição é moderado, e a associação com a varfarina pode ser controlada através do monitoramento da terapia sem mais

problemas. De toda forma, é importante não desconsiderar uma possível hemorragia.⁶²

Por outro lado, temos os indutores das enzimas microsomias hepáticas. Exemplo de medicamentos indutores da CYP que podem atrapalhar o tratamento são os antipsicóticos. A fenitoína e a carbamazepina são indutores neurofarmacológicos de várias enzimas do metabolismo de xenobióticos, incluindo as isozimas CYP3A4 e CYP2C9, e por isso é possível aumentar a depuração hepática de um grande número de fármacos, incluindo a varfarina, o que justifica elevar doses de varfarina, quando o uso for concomitante para evitar o risco de trombose.⁶³

O ideal para os dois casos é monitorar as doses e ajustá-las de acordo com a necessidade. É importante monitorar o RNI e o tempo de pró-trombina com uma frequência adequada e evitar qualquer outro interferente no tratamento, como os vindos da alimentação, por exemplo.⁶⁴

O uso de varfarina concomitante ao de antirretrovirais é comum devido ao estado de “hipercoagulação” gerado pela AIDS. Esse estado não é revertido apenas pelo uso das drogas antirretrovirais, sendo necessário, em alguns casos, associar o uso de algum anticoagulante como a varfarina. Essa associação é complexa porque muitos antiretrovirais interagem com a varfarina, e de formas diferentes.⁶⁵ O Inibidor de protease Ritonavir interage com a varfarina através de uma alteração no seu metabolismo, podendo diminuir sua concentração no sangue, diminuindo sua eficácia. Já outros como o saquinavir são capazes de aumentar a concentração do anticoagulante, o que pode causar sangramento. Quando usados em associação, os antirretrovirais tem um potencial ainda mais modificador. Associação entre o ritonavir, darunavir e raltegravir pode diminuir significativamente a concentração da varfarina no sangue, gerando a necessidade de aumento da dose e maior monitoramento.⁶⁶

Outras associações com efavirenz e nevirapina também foram identificadas, o que demonstra que os inibidores de protease e inibidores da transcriptase reversa não nucleosídicos são as classes que mais interagem com a varfarina.⁶⁷

Devido a grande possibilidade de sinergia e adição, o uso da Varfarina concomitantemente aos outros anticoagulantes pode causar hemorragias. Esta associação deve ser cuidadosamente avaliada, e caso necessária, deve ser extensamente monitorada. Trabalhos demonstram que mesmo em condições clínicas onde essas associações já foram extensamente indicadas, como na intervenção percutânea do coração em pacientes com fibrilação atrial, a quantidade de mortes por hemorragia é elevada e deve ser considerada.⁶⁸

Os medicamentos a base de hormônios sintéticos apresentam diferentes graus de interação com a varfarina. No caso dos androgênios como a testosterona, a possibilidade de hemorragia aumenta drasticamente, pois ela modifica a produção dos fatores de coagulação no fígado, minimizando sua produção. Além disso, a testosterona e seus derivados também competem pela ligação às proteínas plasmáticas, as quais a varfarina tem forte ligação, podendo aumentar sua concentração livre para ação, aumentando o risco de hemorragia.⁶⁹

No caso dos estrogênios e progestágenos acontece a diminuição do efeito da varfarina devido a ação antagônica de algumas combinações de hormônios femininos sintéticos, que tem um potencial pro-trombótico. Em ambos os casos o ideal é primeiramente avaliar a necessidade da terapia e tentar não usar os medicamentos juntos. Caso seja impossível, monitorar o RNI e o tempo de protrombina.⁷⁰

Medicamentos glicocorticóides também têm ação hormonal e um extenso uso clínico, estando muitas vezes associados a varfarina. A prednisona por exemplo, é capaz de diminuir ou aumentar o efeito da varfarina, sendo necessário monitorar o paciente durante o uso concomitante. O mecanismo ligado a essa interação ainda é desconhecido, mas o ajuste de doses é uma prática frequente e bem documentada.⁷¹

Os fibratos e estatinas são medicamentos utilizados em pacientes com problemas ou possibilidade de desenvolver aterosclerose. Estes são capazes de diminuir LDL, outras lipoproteínas do sangue (estatins) e triglicérides (fibratos) que são potenciais causadores de entupimento arterial. Devido ao risco de formação de trombos, a varfarina poderia ser pensada como uma

opção no tratamento, mas existe documentação clara e farta afirmando que o uso concomitante da varfarina com fibratos e estatinas (inclusive a atorvastatina, que tende a ser menos reativa) causa um aumento importante do efeito anticoagulante da varfarina, sendo contraindicada a sua associação. O mecanismo pelo qual essa interação ocorre, é um sinergismo de efeito anticoagulante dos fibratos e a capacidade de inibição da CYP das estatinas. A única estatina não associada a aumento de sangramentos até o momento foi a pravastatina.⁷²

Conclusão

A segurança e eficácia de anticoagulação com varfarina dependem do nível de controle de anticoagulação alcançado. Esse dado pode ser monitorado pelo RNI. Se o valor estiver abaixo do intervalo de referência, o risco para vascular cerebral, bem como o risco de morte está aumentado. Se o tempo estiver aumentado, o risco de hemorragia grave e complicações é maior.

A fim de evitar as complicações, é necessário uma avaliação criteriosa das interações medicamentosas, já que estas são em boa parte dos casos, responsáveis por uma faixa de segurança baixa e desfavorável no tratamento com a varfarina, minimizando a adesão e causando mortes.⁴⁴

A extensão dos efeitos adversos causados pelas interações medicamentosas são importantes problemas a serem considerados, e acabam também sendo motivos de outro importante fator para o insucesso do tratamento, a baixa adesão. Devido a sua dificuldade de administração e muitas interações medicamentosas e efeitos adversos, o monitoramento constante do tratamento é mandatório, o que desencoraja muitos pacientes.

Neste contexto Saokaew et al (2010) demonstraram a importância do profissional farmacêutico na gestão terapêutica da varfarina. Influenciando principalmente na redução significativa de sangramentos. Além do mais, o envolvimento farmacêutico com o monitoramento e a educação continuada dos pacientes está estritamente relacionada com o sucesso e eficácia da terapia medicamentosa.⁴⁵

Diante do risco relacionado fica clara a importância do conhecimento sobre a relação da varfarina com esses efeitos e interações, não só pelo prescritores, mas para toda a cadeia envolvida com o tratamento do paciente submetido à droga (médicos, enfermeiros, farmacêuticos), e essa é a melhor forma de melhorar as estatísticas de sucesso do tratamento. Estudos demonstram que o incentivo a participação e divisão de conhecimento com outros profissionais aumenta o acesso do paciente a informação e melhora a adesão.⁴⁶

A melhor solução para um seguimento adequado coma varfarina então, é o conhecimento extensivo da equipe de saúde sobre o tema, bem como o monitoramento do tratamento e a adesão do paciente. Conhecendo as interações medicamentosas e as possíveis soluções, o sucesso pode aumentar exponencialmente.

Referências bibliográficas

1. FURIE, B.; FURIE BC. Mechanisms of thrombus formation. **N Engl J Med**, v. 359, n. 9, p. 938-949, 2008.
2. KATZUNG, B. G. **Farmacologia: básica e clínica**. Porto Alegre (RS): AMGH; 2010.
3. BRUNTON, L. L. **Goodman & Gilman: as Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 12^a ed. Rio de Janeiro: McGraw - Hill, 2012.
4. SCOTT, D. K. Control of warfarin therapy. **Post graduate Medical Journal**, n. 65, p. 608-612, 1998.
5. GOODMAN, L. S. **As bases farmacológicas da terapêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1967.
6. RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. Rio de Janeiro: Elsevier Masson, 2008.
7. HOLBROOK, A. M. et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. **Arch Intern Med**, v. 165, n. 10, p. 1095-1106, 2005.
8. GARCÍA-RODRÍGUEZ, L. A. et al. Antithrombotic drugs and risk of hemorrhagic stroke in the general population. **Neurology**, v. 81, n. 6, p. 566-574, 6 ago. 2013.
9. ANSELL, J. et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). **American Chest**, n. 133, p. 1602-198s, jun. 2008.

10. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência TelE. **Formulário Terapêutico Nacional 2008**: Rename 2006.
11. PALLERIA, C. et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. **J Res Med Sci**, v. 18, n. 7, p. 601-610, 2013.
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência TelE. **Formulário Terapêutico Nacional**. 2. ed.
13. TADROS, R.; SHAKIB, S. Warfarin--indications, risks and drug interactions. **Aust Fam Physician**, v. 39, n. 7, p. 476-479, jul. 2010.
14. CAVALLARI, L. H.; SHIN, J.; PERERA, M. A. Role of pharmacogenomics in the management of traditional and novel oral anticoagulants. **Pharmacotherapy**, v. 31, n. 12, p. 1192-1207, dez. 2011
15. DUCHARLET, K. N.; KATZ, B; LEUNG, S. Multivitamin supplement interaction with warfarin therap. **Australas J Aging**, n. 30, p. 41-42, 2011.
16. HABER, S. L.; CAUTHON, K. A.; RANEY, E. C. Cranberry and warfarin interaction: a case report and review of the literature. **Consult Pharm**, v. 27, n. 1, p. 58-65, jan. 2012.
17. JARVIS, S.; LI, C.; BOGLE, R. G. Possible interaction between pomegranate juice and warfarin. **Emerg Med J**, v. 27, n. 1, p. 74-75, jan. 2010.
18. GHIMENTI, S. et al. Measurement of warfarin in the oral fluid of patients undergoing anticoagulant oral therapy. **PLoSOne**, v. 6, n. 12, p. e281-282, 2011.
19. NJOVANE, X. W. et al. Comparative evaluation of warfarin utilization in two primary healthcare clinics in the Cape Town area. **Cardiovasc J Afr**, v. 24, n. 2, p. 19-23, 2013.
20. CUMBERWORTH, A. et al. Is home monitoring of international normalised ratio safer than clinic-based monitoring? **Interact Cardiovasc Thorac Surg**, v. 16, n. 2, p. 198-201, fev. 2013.
21. CAVALLARI, L. H.; SHIN, J.; PERERA, M. A. Role of pharmacogenomics in the management of traditional and novel oral anticoagulants. **Pharmacotherapy**, v. 31, n. 12, p. 1192-1207, 31 dez. 2011.
22. FUNK, D. M. Coagulation assays and anticoagulant monitoring. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, n. 2012, p. 460-465, 2012.
23. DUCHARLET, K. N. Multivitamin supplement interaction with warfarin therapy. **Australas J Ageing**, v. 30, n. 1, p. 41-42, mar. 2011.
24. KIM, K.H. et al. Relationship between dietary vitamin K intake and the stability of anticoagulation effect in patients taking long-term warfarin. **Thromb Haemost**, v. 104, n. 4, p. 755-759, 2010.
25. GUIDONI, C. M.; OBRELI-NETO, P. R.; PEREIRA L. R. Pharmacoepidemiologic study of warfarin prescription in a Brazilian tertiary hospital. **J Thromb Thrombolysis**, v. 37, n. 4, p. 542-548, 22 nov. 2013.
26. CHENG, T. O. Potential interaction between soy milk and warfarin. **Am Fam Physician**, v. 70, n. 7, p. 1231, 1 out. 2004.

27. NUTESCU, E. A. et al. Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. **Expert OpinDrugSaf**, v. 5, n. 3, p. 433-451, mai. 2006.
28. CUSTÓDIO DAS DÔRES, S. M. et al. Relationship between diet and anticoagulant response to warfarin: a factor analysis. **Eur J Nutr**, v. 46, n. 3, p. 147-154, 2007.
29. YAMAORI, S. et al. Comparison in the in vitro inhibitory effects of major phytocannabinoids and polycyclic aromatic hydrocarbons contained in marijuana smoke on cytochrome P450 2C9 activity. **Drug Metab Pharmacokinet**, v. 27, n. 3, p. 294-300, 2012.
30. MELLEN, C.K.; FORD, M.; RINDONE, J. P. Effect of high-dose cranberry juice on the pharmacodynamics of warfarin in patients. **Br J Clin Pharmacol**, v. 70, n. 1, p. 139-142, jul. 2010.
31. ZIKRIA, J.; GOLDMAN, R.; ANSELL, J. Cranberry juice and warfarin: when bad publicity trumps science. **Am J Med**, v. 123, n. 5, p. 384-392, mai. 2010.
32. ANSELL, J. et al. The absence of an interaction between warfarin and cranberry juice: a randomized, double-blind trial. **J Clin Pharmacol**, v. 49, n. 7, p. 824-830, jul. 2009.
33. DIAMOND, B. J.; BAILEY, M. R. Ginkgo biloba: indications, mechanisms, and safety. **Psychiatr Clin North Am**, v. 36, n. 1, p. 73-83, mar. 2013.
34. SATO, A. C. et al. Effects of compounds from *Passiflora edulis* Sims f. *flavicarpa* juice on blood coagulation and on proteolytic enzymes. **Protein Pept Lett**, v. 19, n. 5, p. 501-508, mai. 2012.
35. MCCLASKEY, E. M.; MICHALETS, E. L. Subdural hematoma after a fall in an elderly patient taking high-dose omega-3 fatty acids with warfarin and aspirin: case report and review of the literature. **Pharmacotherapy**, v. 27, n. 1, p. 152-160, jan. 2007.
35. RIVERA, C. A. et al. Probable interaction between *Lycium barbarum* (goji) and warfarin. **Pharmacotherapy**, v. 32, n. 3, p. e50-3, mar. 2012.
36. LAM, A. Y.; ELMER, G. W.; MOHUTSKY, M. A. Possible interaction between warfarin and *Lyciumbarbarum* L. **Ann Pharmacother**, v. 35, n. 10, out. 2001.
37. POTTERAT, O. Goji (*Lyciumbarbarum* and *L. chinense*): Phytochemistry, pharmacology and safety in the perspective of traditional uses and recent popularity. **Planta Med**, v. 76, n. 1, p. 7-19, jan. 2010.
38. JIANG, X. et al. Effect of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. **Br J Clin Pharmacol**, v. 57, n. 5, p. 592-599, mai. 2004.
39. BILIA, A. R.; GALLORI, S.; VINCIERI, F. F. St. John's wort and depression: efficacy, safety and tolerability-an update. **Life Sci**, v. 70, n. 26, p. 3077-3096, mai. 2002.

40. YUAN, C. S. et al. Brief communication: American ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients: a randomized, controlled Trial. **Ann Intern Med**, v. 141, n. 1, p. 23-27, jul. 2004.
41. PASTORI, D. et al. Vitamin e serum levels and bleeding risk in patients receiving oral anticoagulant therapy: a retrospective cohort study. **J Am Heart Assoc**, v. 2, n. 6, out. 2013.
42. HAYDEN, K. M. et al. Cache County Investigators. Risk of mortality with vitamin E supplements: the Cache County study. **Am J Med**, v. 120, n. 2, p. 180-184, fev. 2007.
43. CHENG, T. O. Green tea may inhibit warfarin. **Int J Cardiol**, n. 115, p. 236, 2007.
44. RAZOUKI, Z. et al. Pathways to Poor Anticoagulation Control. **J Thromb Haemost**, v. 12, n. 5, p. 628-634, mai. 2014.
45. NISLY, S. et al. Implementation of an order set to adhere to national patient safety goals for warfarin therapy. **Hosp Pharm**, v. 48, n. 10, p. 828-832, nov. 2013.
46. DI MINNO, A. et al. Ensuring medication adherence with direct oral anticoagulant drugs: lessons from adherence with vitamin K antagonists (VKAs). **Thromb Res**, v. 133, n. 5, p. 699-704, mai. 2014.
47. SAOKAEW, S. et al. Effectiveness of pharmacist-participated warfarin therapy management: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 8, n. 11, p. 2418-2427, 2010.
48. YAMAMURO, F. et al. Individual differences in prothrombin time-internationalnormalizedratiovariationfollowingcoadministrationoftheanticanceragents S-1 and warfarin: 3 case reports. **Int J ClinPharmacolTher**, v. 49, n. 11, p. 700-704, 2011.
49. PUSHPAKOM, S. P. et al. Exacerbation of hereditary warfarin resistance by azathioprine. **Clin Appl Thromb Hemost**, v. 17, n. 3, p. 293-296, 2011.
50. VAZQUEZ, S. R.; RONDINA, M. T.; PENDLETON, R. C. Azathioprine-induced warfarin resistance. **Ann Pharmacother**, v. 43, n. 7, p. 1118-1123, 2008.
51. SUZUKI, T. et al. Probableinteractionbetween warfarin andantitumoragentsused in R-ESHAP chemotherapy. **ClinTher**, v. 30, n. 6, p. 1155-1159, 2008.
52. DAVIS, D. A.; FUGATE, S. E. et al. Increasing warfarin dosage reductions associated with concurrent warfarin and repeated cycles of 5-Fluorouracil therapy. **Pharmacotherapy**, v. 25, n. 3, p. 442-447, 2005.
53. TURPEINEN, M. et al. Effects of ospemifene on drug metabolism mediated by cytochrome P450 enzymes in humans in vitro and in vivo. **Int J Mol Sci**, v. 14, n. 7, p. 14064-14075, 2013.
54. KAVANAUGH, S. M. et al. Vorinostat: A novel therapy for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67(10):793-7.
55. LOPPONEN, P. et al. Association between warfarin combined with serotonin-modulating antidepressants and increased case fatality in primary

intracerebral hemorrhage: a population-based study. **J Neurosurg**, v. 120, n. 6, p. 1358-1363, 2014.

56. CHEETHAM, T. C. et al. Gastrointestinal safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors in patients on warfarin. **Ann Pharmacother**, v. 43, n. 11, p. 1765-1773, 2009.

57. DENTALI, F. Does celecoxib potentiate the anticoagulant effect of warfarin? A randomized, double-blind, controlled trial. **Ann Pharmacother**, v. 40, n. 7-8, p. 1241-1247, 2006.

58. MCDONALD, M. G. et al. Warfarin-amiodarone drug-drug interactions: determination of [I](u)/K(I,u) for amiodarone and its plasma metabolites. **Clin Pharmacol Ther**, v. 91, n. 4, p. 709-717, 2012.

59. MILLER, A. M. et al. Provider and pharmacist responses to warfarin drug-drug interaction alerts: a study of healthcare downstream of CPOE alerts. **J Am Med Inform Assoc**, n. 18, p. i45-50, 2011.

60. SCOTT, D. K. Control of warfarin therapy. **Post graduate Medical Journal**, n. 65, p. 608-612, 1998.

61. IWAKAWA, S. et al. Effect of glimepiride and glibenclamide on S-warfarin 7-hydroxylation by human liver microsomes, recombinant human CYP2C9.1 and CYP2C9.3. **Biol Pharm Bull**, v. 29, n. 9, p. 1983-1985, 2006.

62. LIU, K. H. Potential of pranlukast and zafirlukast in the inhibition of human liver cytochrome P450 enzymes. **Xenobiotica**, v. 34, n. 5, p. 429-438, 2004.

63. ISAZA, C. et al. Genetic and bioenvironmental factors associated with warfarin response in Colombian patients. **Biomedica**, v. 30, n. 3, p. 410-420, 2010.

64. HOSHINO, M. et al. Menthol reduces the anticoagulant effect of warfarin by inducing cytochrome P450 2C expression. **Eur J Pharm Sci**, n. 56, p. 92-101, 2014.

65. ANDERSON, A. M. et al. Warfarin therapy in the HIV medical home model: low rates of therapeutic anticoagulation despite adherence and differences in dosing based on specific antiretrovirals. **AIDS Patient Care STDS**, v. 26, n. 8, p. 454-462, 2012.

66. LIEDTKE, M. D.; VANGURI, A.; RATHBUN, R. C. A probable interaction between warfarin and the antiretroviral TRIO study regimen. **Ann Pharmacother**, v. 46, n. 11, p. e34, 2012.

67. LIEDTKE, M. D.; RATHBUN, R. C. Warfarin-antiretroviral interactions. **Ann Pharmacother**, n. 43, p. 322-328, 2009.

68. DABROWSKA, M. et al. Balancing between bleeding and thromboembolism after percutaneous coronary intervention in patients with atrial fibrillation: could triple anticoagulant therapy be a solution? **Postepy Kardiol Interwencyjnej**, v. 9, n. 3, p. 234-240, 2013.

69. GLUECK, C. J. et al. Testosterone, thrombophilia, and thrombosis. **Clin Appl Thromb Hemost**, v. 20, n. 1, p. 22-30, 2014.

70. ZINGONE, M. M. et al. Probable drug interaction between warfarin and hormonal contraceptives. **Ann Pharmacother**, v. 43, n. 12, p. 2096-2102, 2009.
71. DOWD, M. B. et al. Empiric warfarin dose adjustment with prednisone therapy: a randomized, controlled trial. **J Thromb Thrombolysis**, v. 31, n. 4, p. 472-477, 2011.
72. SCHELLEMAN, H. et al. Hennessy S. Fibrate/Statin initiation in warfarin users and gastrointestinal bleeding risk. **Am J Med**, v. 123, n. 2, p. 151-157, 2010.