

Inês Maria das Neves Braz

# **A trissomia 21 na perspetiva do farmacêutico**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Porto, 2015



A trissomia 21 na perspectiva do farmacêutico

Inês Maria das Neves Braz

# **A trissomia 21 na perspectiva do farmacêutico**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Porto, 2015

A trissomia 21 na perspectiva do farmacêutico

Inês Maria das Neves Braz

A trissomia 21 na perspectiva do farmacêutico

Assinatura:

---

Orientadora: Mestre Sofia Pereira

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa  
como parte dos requisitos para obtenção do grau  
de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

## **Resumo**

A trissomia 21 é uma doença genética com uma expressão importante em Portugal. O seu diagnóstico é feito essencialmente em contexto pré-natal sendo complementado pelas características fenotípicas do recém-nascido.

Clinicamente são várias as comorbilidades associadas à trissomia 21, pelo que a abordagem multidisciplinar é essencial, quer para o doente quer para os cuidadores.

Neste contexto, o trabalho elaborado pretende abordar a trissomia 21 numa perspetiva holística com enfoque no papel do farmacêutico. Este inclui a prática de cuidados farmacêuticos dos quais se destacam consulta/indicação farmacêutica, seguimento farmacoterapêutico e educação para a saúde.

**Abstract**

Trisomy 21 is a genetic disease with an important expression in Portugal. The diagnosis is made primarily on prenatal context being complemented by phenotypic characteristics of the newborn.

Clinically there are several co-morbidities associated with trisomy 21, and that makes the multidisciplinary approach essential, both for the patient and for caregivers.

In this context, this research addresses trisomy 21 in a holistic perspective, focusing on the pharmacist's role. This includes the practice of pharmaceutical care, mainly among pharmaceutical consulting, pharmacotherapeutic follow-up and health education.

## Índice

Introdução .....	11
Capítulo I – Trissomia 21 .....	12
1.1 Alterações Cromossômicas .....	12
1.1.1 Trissomia Simples .....	12
1.1.2 Translocação Robertsoniana.....	13
1.1.3 Mosaicismo .....	14
1.2 Risco de ocorrência .....	15
1.3 Diagnóstico .....	15
1.3.1 Diagnóstico pré-natal .....	15
1.3.2 Diagnóstico pós-natal .....	22
1.4 Aspectos Clínicos.....	23
1.4.1 Problemas cardíacos .....	24
1.4.2 Problemas gastrointestinais .....	24
1.4.3 Problemas odontoestomatológicos .....	26
1.4.4 Problemas respiratórios .....	27
1.4.5 Problemas endócrinos .....	27
1.4.6 Problemas ortopédicos .....	29
1.4.7 Problemas dermatológicos .....	29
1.4.8 Problemas hematológicos e oncológicos.....	30
1.4.9 Problemas oftálmicos .....	31
1.4.10 Problemas psiquiátricos.....	32
1.4.11 Problemas neurológicos .....	32
1.4.12 Problemas otorrinolaringológicos .....	32
Capítulo II – Relevância do farmacêutico.....	34
2.1 O papel do farmacêutico .....	34
2.2 Cuidados Farmacêuticos .....	34

## A trissomia 21 na perspectiva do farmacêutico

2.2.1	Consulta ou indicação farmacêutica.....	35
2.2.2	O acompanhamento/seguimento farmacoterapêutico.....	43
2.2.3	Educação para a saúde.....	48
	Conclusão.....	51
	Bibliografia .....	52

## Índice de figuras

<b>Figura 1</b> - Ilustração de divisão celular normal (esquerda) e de divisão celular com não disjunção cromossômica (direita) (Adaptado de National Down Syndrome Society, 2014).....	13
<b>Figura 2</b> - Ilustração de uma translocação Robertsoniana (Adaptado de Damjanov, 2006) .....	14
<b>Figura 3</b> - Ilustração de divisão celular em mosaico (Adaptado de National Down Syndrome Society, 2014) .....	14
<b>Figura 4</b> - Translucência nucal normal e translucência nucal aumentada. (Adaptado de <a href="http://www.fetalmed.net/item/o-que-e-translucencia-nucal.html">http://www.fetalmed.net/item/o-que-e-translucencia-nucal.html</a> ) .....	16
<b>Figura 5</b> - Amniocentese. (Adaptado de Binns e Hsu, 2002).....	19
<b>Figura 6</b> - Biópsia de vilosidades coriônicas. a) Via transabdominal; b) Via transcervical. (Adaptado de Binns e Hsu, 2002) .....	21
<b>Figura 7</b> - Cordocentese. (Adaptado de Binns e Hsu, 2002).....	22
<b>Figura 8</b> - Tratamento de diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2. (Adaptado de Canal down21.org, 2014) .....	28
<b>Figura 9</b> - Principais problemas dermatológicos em crianças com trissomia 21 e respectivas prevalências. (Cano <i>et al.</i> , 2011).....	30
<b>Figura 10</b> - Processo de indicação farmacêutica. (Grupo das Boas Práticas de Farmácia, Grupo do Guincho, 2006).....	36
<b>Figura 11</b> - Esquema resumo das sete etapas do Método de Dáder de seguimento farmacoterapêutico (SFT) (Hernández <i>et al.</i> , 2009).....	45

## Índice de tabelas

<b>Tabela 1</b> - Risco de incidência da trissomia 21 mediante a idade materna. (Adaptado de National Down Syndrome Society, 2014).....	15
<b>Tabela 2</b> - Características fenotípicas no recém-nascido com trissomia 21. (Adaptado de Calvo <i>et al.</i> , 2012) .....	23
<b>Tabela 3</b> - Problemas respiratórios mais frequentes na trissomia 21. (Adaptado de McDowell e Craven, 2011 e Calvo <i>et al.</i> , 2013).....	27
<b>Tabela 4</b> -Problemas oftálmicos mais comuns na trissomia 21 e respectivas prevalências. (Adaptado de Gupta e Kabra, 2013).....	31
<b>Tabela 5</b> - Tratamento do refluxo gastro-esofágico (Adaptado de Chinzon <i>et al.</i> , 2003; Macchini <i>et al.</i> , 2011; Norton e Penna, 2000; Sociedade Portuguesa de Gastreenterologia, 2012) .....	38
<b>Tabela 6</b> - Recomendações não farmacológica para combater a xerose cutânea. (Barco e Giménez-Arnou, 2008).....	39
<b>Tabela 7</b> - Indicação farmacêutica na dermatite seborreica. (Blundell, 2000 (1)) .....	41
<b>Tabela 8</b> -Tabela resumo dos diversos exames/avaliações a efetuar ao longo da vida na trissomia 21. (Martínez <i>et al.</i> , 2011) .....	50

## Introdução

A trissomia 21, também conhecida por Síndrome de Down, foi descrita pela primeira vez na Grã-Bretanha, no século XIX, pelo médico inglês John Langdon Down (1866) e constitui o distúrbio cromossômico mais comum causando um atraso cognitivo ligeiro a moderado. Este síndrome está classificado em três categorias: translocação Robertsiana, mosaïcismo e trissomia 21 livre. (Gupta e Kabra, 2013)

Cerca de 93-95% dos casos de Síndrome de Down são devidos à trissomia 21 livre, em que há a presença de um cromossoma 21 supranumerário num dos gâmetas, originado por não disjunção meiótica (Cariótipo: 47,XX,+21 ou 47,XY,+21). (Regateiro, 2007) A trissomia 21 é a aneuploidia mais frequente numa população, com uma prevalência de cerca de 1/800 recém-nascidos (Damjanov, 2006). A prevalência não está relacionada com a raça, nacionalidade, religião ou grupo socioeconómico. Está principalmente associada com o aumento da idade materna, mas bebés com trissomia 21 nascem a qualquer idade (Gupta e Kabra, 2013).

A trissomia 21 é uma condição sindrômica com possibilidade de se expressar por uma multiplicidade de características, sendo que é de salientar que nenhum das anomalias físicas está presente em 100% dos indivíduos, que as mesmas características se podem observar em diversas patologias e que, algumas das características podem mesmo encontrar-se em indivíduos saudáveis. Assim, as manifestações clínicas mais comuns são: hipotonia muscular e laxidão articular; excesso de pele na parte posterior do pescoço; pele com aspeto característico designado por *cutis marmorata*; mãos grossas e curtas, com prega palmar única unilateral ou bilateral e dedos curtos; pés curtos e aumento do espaço entre o 1º e o 2º dedo; défice cognitivo e crescimento lento; cardiopatia congénita; problemas oftálmicos; problemas auditivos; distúrbios gastrointestinais, distúrbios da tiroide; problemas musculoesqueléticos e problemas hematológicos. (Gupta e Kabra, 2013; Regateiro, 2007)

Assim sendo, o farmacêutico pode ter um papel importante nesta doença, quer seja de forma direta, fazendo acompanhamento farmacoterapêutico e indicação farmacêutica, quer seja de forma indireta, no caso de educação para a saúde.

## Capítulo I – Trissomia 21

### 1.1 Alterações Cromossômicas

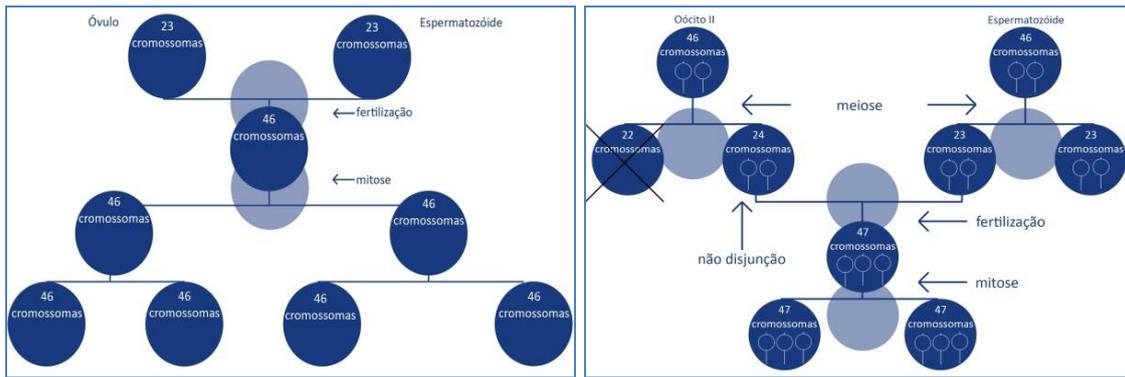
As cromossomopatias estão relacionadas com fenótipos patológicos determinados por alterações cromossômicas numéricas ou estruturais. As cromossomopatias estão divididas em autossômicas quando acontecem em algum dos cromossomas dos pares 1 a 22 e heterocromossômicas quando estão relacionadas a alterações do cromossoma X ou Y. (Regateiro, 2007)

A descrição clínica da trissomia 21 foi efetuada em 1866 pela primeira vez por John Langdon Down. Contudo, só em 1959 é que o geneticista Jérôme Lejeune e seus colaboradores conseguiram identificar o cromossoma 21 supranumerário (três cromossomas em vez dos dois habituais). Como forma de homenagear o antecessor nestas descobertas, designaram a anomalia com o nome de Síndrome de Down. (Regateiro, 2007; Cano *et al.*, 2011)

Esta alteração cromossômica pode ter três causas diferentes, dando assim lugar a três tipos de trissomia 21:

#### 1.1.1 Trissomia Simples

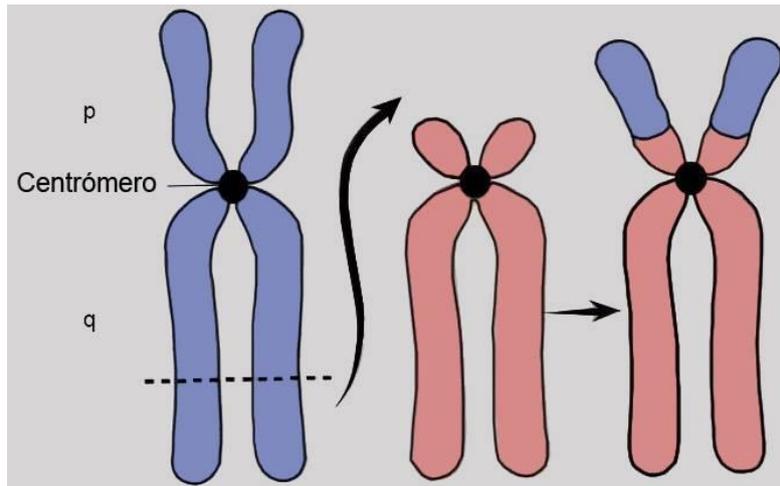
É o tipo mais comum ocorrendo em cerca de 95% dos casos. É causada pela não disjunção cromossômica geralmente de origem meiótica (Figura 1), ocorrendo de forma esporádica e caracteriza-se pela presença de um cromossoma 21 extra livre, fazendo com que a pessoa possua 47 cromossomas em todas as células em vez dos 46 que seria suposto ter. (Gupta e Kabra, 2014; Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas, 2012)



**Figura 1** - Ilustração de divisão celular normal (esquerda) e de divisão celular com não disjunção cromossômica (direita) (Adaptado de National Down Syndrome Society, 2014)

### 1.1.2 Translocação Robertsoniana

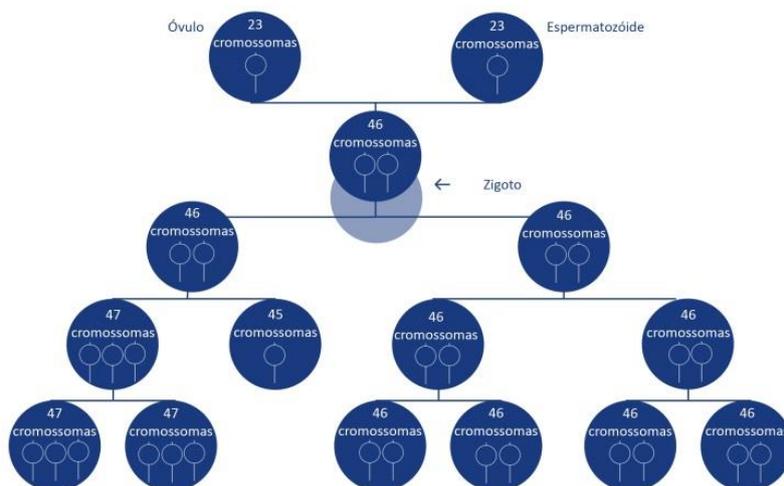
De acordo com Regateiro (2007) a translocação Robertsoniana “ocorre entre dois cromossomas acrocêntricos por fusão dos braços longos pelo centrómero e perda dos braços curtos”. (Regateiro, 2007) Consiste em rearranjos cromossômicos como se pode observar na figura 2. Acontece em cerca de 3-4% dos casos e pode ocorrer esporadicamente ou ser herdada de um dos pais. Os cromossomas que estão normalmente envolvidos são 13, 14, 15, no entanto também pode haver translocações entre o cromossoma 21 e 22 ou mesmo entre dois cromossomas 21. Assim sendo, a pessoa mantém o mesmo número de cromossomas, 46 cromossomas, mas aumenta a quantidade de material genético referente ao cromossoma 21. As translocações mais comuns envolvem o cromossoma 14 e o 21. (Gupta e Kabra, 2014; Regateiro, 2007 Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas, 2012)



**Figura 2** - Ilustração de uma translocação Robertsoniana (Adaptado de Damjanov, 2006)

### 1.1.3 Mosaicismo

Ocorre espontaneamente em cerca de 1 a 2% dos casos. É definido como a presença de duas ou mais linhagens de células diferentes derivadas do mesmo ovo fertilizado, ou seja, o cromossoma 21 extra só se encontra em algumas células (Figura 3). Algumas células têm 46 cromossomas e outras células têm 47 cromossomas possuindo um cromossoma 21 extra. (Gupta e Kabra, 2014; Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas, 2012)



**Figura 3** - Ilustração de divisão celular em mosaico (Adaptado de National Down Syndrome Society, 2014)

## 1.2 Risco de ocorrência

Globalmente a prevalência da trissomia 21 varia entre 1/800 - 1/1200 nados-vivos. A prevalência não está relacionada com a raça, nacionalidade, religião ou grupo socioeconómico. Está sim contudo, associada com o aumento da idade materna. (Gupta e Kabra, 2014) Na tabela 1 está representado o risco de incidência da trissomia 21 mediante a idade materna.

**Tabela 1** - Risco de incidência da trissomia 21 mediante a idade materna. (Adaptado de National Down Syndrome Society, 2014)

Idade materna	Incidência da trissomia 21	Idade materna	Incidência da trissomia 21	Idade materna	Incidência da trissomia 21
20	1 em 2000	30	1 em 900	40	1 em 100
21	1 em 1700	31	1 em 800	41	1 em 80
22	1 em 1500	32	1 em 720	42	1 em 70
23	1 em 1400	33	1 em 600	43	1 em 50
24	1 em 1300	34	1 em 450	44	1 em 40
25	1 em 1200	35	1 em 350	45	1 em 30
26	1 em 1100	36	1 em 300	46	1 em 25
27	1 em 1050	37	1 em 250	47	1 em 20
28	1 em 1000	38	1 em 200	48	1 em 15
29	1 em 950	39	1 em 150	49	1 em 10

Em Portugal não existem dados oficiais, mas estima-se que existam entre 12 mil a 15 mil crianças com trissomia 21, nascendo anualmente cerca de 140 a 170. (Associação Nacional das Farmácias, 2008; Palha, 2014)

## 1.3 Diagnóstico

### 1.3.1 Diagnóstico pré-natal

O diagnóstico pré-natal utiliza uma variedade de técnicas de modo a determinar o estado de saúde do feto. O não conhecimento desse estado de saúde através deste diagnóstico poderia pôr em perigo quer o feto quer a mãe. Assim sendo, o diagnóstico pré-natal torna-se útil para: a gestão das restantes semanas da gravidez; determinar o desfecho da gravidez; prever possíveis complicações no parto e período neonatal; decidir a interrupção ou não da gravidez e diagnosticar outras patologias que podem

afetar futuras gestações. (The Internet Pathology Laboratory for Medical Education – Mercer University of Medicine, 2014)

O diagnóstico pré-natal pode ser efetuado por técnicas não invasivas e/ou invasivas. (Fundación Síndrome de Down de Cantabria, 2005)

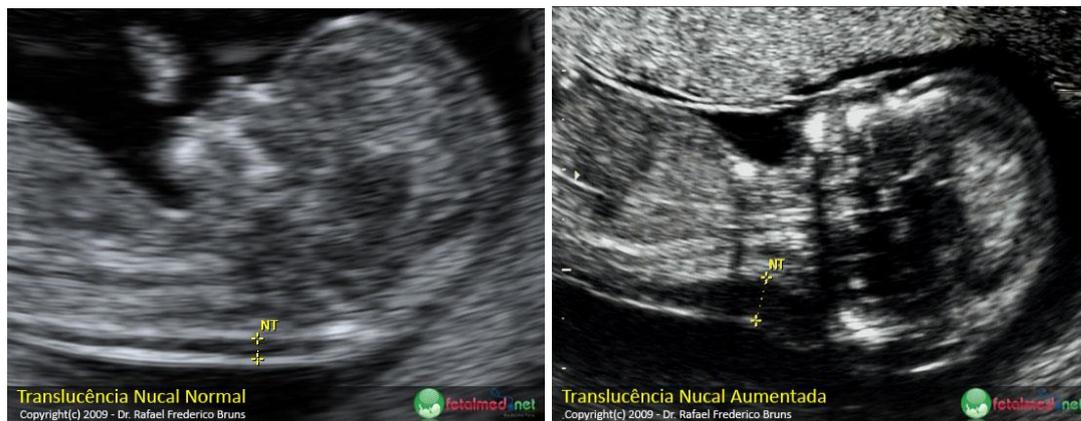
### 1.3.1.1 Técnicas não invasivas

As técnicas não invasivas envolvem dois tipos de análises, as bioquímicas e as ecográficas. Estas técnicas variam consoante a idade gestacional:

#### i. Rastreio combinado do 1.º trimestre

Este rastreio realiza-se entre as 11 e 13 semanas e 6 dias de gestação. (Direcção- Geral da Saúde, 2013; Fundación Síndrome de Down de Cantabria, 2005)

A nível ecográfico efetua-se a medição da translucência da nuca do feto (figura 4) e a presença ou não do osso nasal do feto. A medição da translucência da nuca consiste em medir o espaço subcutâneo localizado sobre esta que, no caso da trissomia 21 está aumentado por acumulação de líquido subcutâneo (distância da pele da nuca e o osso ultrapassa o percentil 95, ou seja, igual ou superior a 2,5 mm). (Martínez *et al.*, 2011; Sillence, 2013) A deteção ecográfica de ausência de formação óssea no nariz do feto até as 12 semanas indica uma elevada probabilidade de se tratar de um feto com trissomia 21. (Martínez *et al.*, 2011)



**Figura 4** - Translucência nucal normal e translucência nucal aumentada. (Adaptado de <http://www.fetalmed.net/item/o-que-e-translucencia-nucal.html> )

A nível bioquímico realiza-se o doseamento de uma série de substâncias de origem fetal ou placentária no soro materno. Os marcadores doseados são: a Proteína Plasmática A Associada à Gravidez (PAPP-A Pregnancy Associated Placental Protein – A) e a  $\beta$  – HCG livre (Subunidade  $\beta$  livre da Hormona Gonadotrofina Coriónica Humana). Se o feto tiver trissomia 21, os níveis séricos destes marcadores encontram-se diminuídos em relação a um feto normal no caso da PAPP-A e aumentados no caso da  $\beta$  – HCG livre. (Fundación Síndrome de Down de Cantabria, 2005; Martínez *et al.*, 2011; Sillence, 2013)

ii. Rastreio do 2º trimestre

As análises bioquímicas efetuadas neste trimestre realizam-se entre as 14 e as 17 semanas de gestação, preferencialmente entre as 15 e as 16 semanas. Os marcadores doseados são: a AFP (alfa-fetoproteína), a HCG total, uE3 (estriol não conjugado) e a inibina-A. Se o feto tiver trissomia 21, os níveis séricos destes marcadores encontram-se diminuídos em relação a um feto normal no caso da AFP e da HCG total e aumentados no caso do uE3 e da inibina-A. (Fundación Síndrome de Down de Cantabria, 2005; Martínez *et al.*, 2011; Sillence, 2013) O rastreio ecográfico é efetuado entre as 20 e as 22 semanas de gestação e destina-se essencialmente a identificar malformações fetais (como por exemplo, ao nível do coração e do tubo digestivo). (Direcção- Geral da Saúde, 2013)

iii. Rastreio integrado

O rastreio integrado envolve os resultados do estudo bioquímico e ecográfico do primeiro e segundo trimestres. (Wald *et al.*, 2003)

O resultado das técnicas não invasivas traduz-se num coeficiente de risco ( $1/X$ ), ou seja, uma probabilidade do feto vir a ter trissomia 21. Considera-se que o risco é alto quando é superior a  $1/250$  no primeiro trimestre e superior a  $1/270$  no segundo trimestre. Assim sendo, uma probabilidade de  $1/100$  será um risco alto, enquanto uma probabilidade de  $1/500$  será um risco baixo. (Fundación Síndrome de Down de Cantabria, 2005) A taxa de deteção de trissomia 21 no rastreio do primeiro trimestre é de 82-87%, no segundo

trimestre é de 80% e no rastreio integrado é de aproximadamente 95%. A taxa de falsos positivos destes testes de rastreio é de 5%. (Bull *et al.*, 2011)

Atualmente, existe um novo método de diagnóstico não invasivo para a detecção das trissomias 13, 18 e 21, que consiste na detecção de ADN (Ácido desoxirribonucleico) fetal livre no sangue periférico materno (presente em 10% da circulação materna), a partir das 10 semanas de gestação. Nesta análise, são detetados e quantificados no sangue materno fragmentos de ADN fetal livre provenientes dos cromossomas aneuploides, sendo essa quantidade comparada com a quantidade de outros cromossomas que não estejam envolvidos em trissomias. Os métodos mais comuns utilizados para a obtenção desta análise são a sequenciação massiva (Massively Parallel Shotgun Sequencing – MPSS) e a análise dirigida (Targeting Sequencing). (Sillence, 2013; Twiss *et al.*, 2014; Agarwal *et al.*, 2013) Este método de diagnóstico não invasivo apresenta uma precisão de 99-100% e uma sensibilidade entre os 80 e os 99 %. (Jiang, 2013)

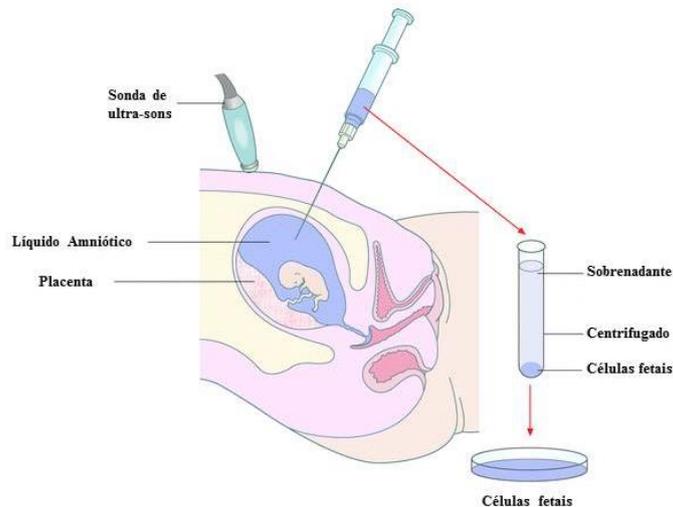
#### 1.3.1.2 Técnicas invasivas

As técnicas invasivas têm como objetivo a obtenção de células fetais, nas quais se pode detetar a presença da trissomia do cromossoma 21. Os principais critérios para o diagnóstico pré-natal por estas técnicas são: idade materna superior a 35 anos; coeficiente de risco superior a 1/250 ou 1/270 pelas técnicas não invasivas; antecedentes de patologia genética em familiares diretos ou achados ecográficos de risco.

As técnicas mais utilizadas para a obtenção de células fetais são a amniocentese, a cordocentese e a biópsia das vilosidades coriônicas, devido à sua maior acessibilidade. (Fundación Síndrome de Down de Cantabria, 2005)

##### i. Amniocentese

A amniocentese é uma técnica invasiva que se realiza desde a década de setenta e que consiste na obtenção de uma amostra de líquido amniótico (Figura 5), onde existem células de descamação fetal que permitem a análise cromossómica. Esta técnica deve ser realizada preferencialmente depois da 15ª semana de gestação, uma vez que antes existe pouca quantidade de líquido amniótico, o que aumenta o risco de abortamento. (Binns e Hsu, 2002; Martínez *et al.*, 2011)



**Figura 5** - Amniocentese. (Adaptado de Binns e Hsu, 2002)

Previamente identifica-se e localiza-se a placenta e a cavidade amniótica com o auxílio da sonda ecográfica. Em seguida insere-se uma agulha no abdômen da grávida até ao útero e com uma seringa retira-se uma amostra de líquido amniótico. Posteriormente, em laboratório, o líquido é centrifugado e as células fetais são isoladas e cultivadas para se efetuar uma análise cromossômica.

A análise cromossômica pode ser efetuada por três métodos: cariograma ou idiograma, hibridização *in situ* por fluorescência (FISH – *Fluorescence In Situ Hybridization*) e reação em cadeia da polimerase com quantificação por fluorescência (QF-PCR – *Quantitative fluorescence polymerase chain reaction*). (Fundación Síndrome de Down de Cantabria, 2005)

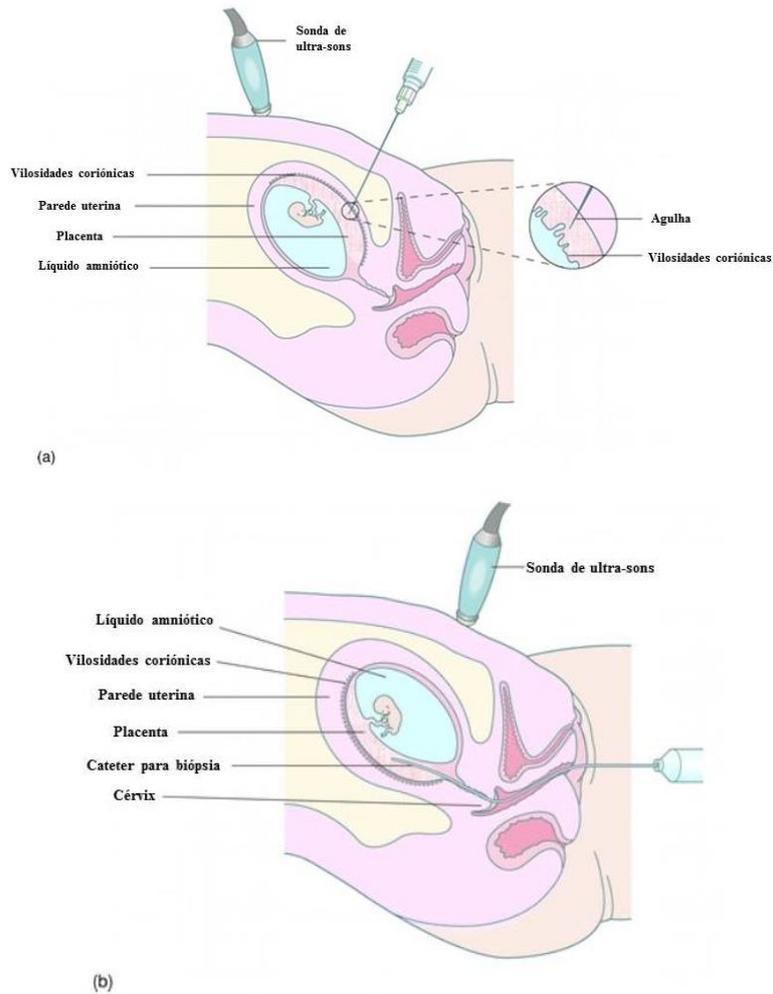
O cariograma (imagem dos cromossomas) ou idiograma (esquema dos cromossomas) obtém-se através da análise e contagem do número de cromossomas que o feto possui. Esta análise demora cerca de 12 a 18 dias até a obtenção do resultado. A hibridização *in situ* por fluorescência (FISH – *Fluorescence In Situ Hybridization*) que permite a identificação rápida (24-48 horas) de anomalias cromossômicas nas células e consiste em marcar o ADN com moléculas fluorescentes que se fixam numa região específica situada no cromossoma em estudo e em seguida observa-se a um microscópio de fluorescência. A reação em cadeia da polimerase com quantificação por fluorescência (QF-PCR – *Quantitative fluorescence polymerase chain reaction*) é uma análise rápida (24 a 48 horas) e consiste na multiplicação em cadeia, concedida pela enzima

polimerase, de porções de ADN dos cromossomas em estudo e a posterior quantificação desse ADN por fluorescência. Assim, se as células fetais tiverem três cromossomas 21 em vez de dois, a quantidade final de ADN própria do cromossoma 21 será maior.

A amniocentese é uma técnica com uma fiabilidade superior a 99%, contudo acarreta um risco de aborto entre 0,5% a 1%. (Fundación Síndrome de Down de Cantabria, 2005; Martínez *et al*, 2011)

ii. Biópsia das vilosidades coriônicas

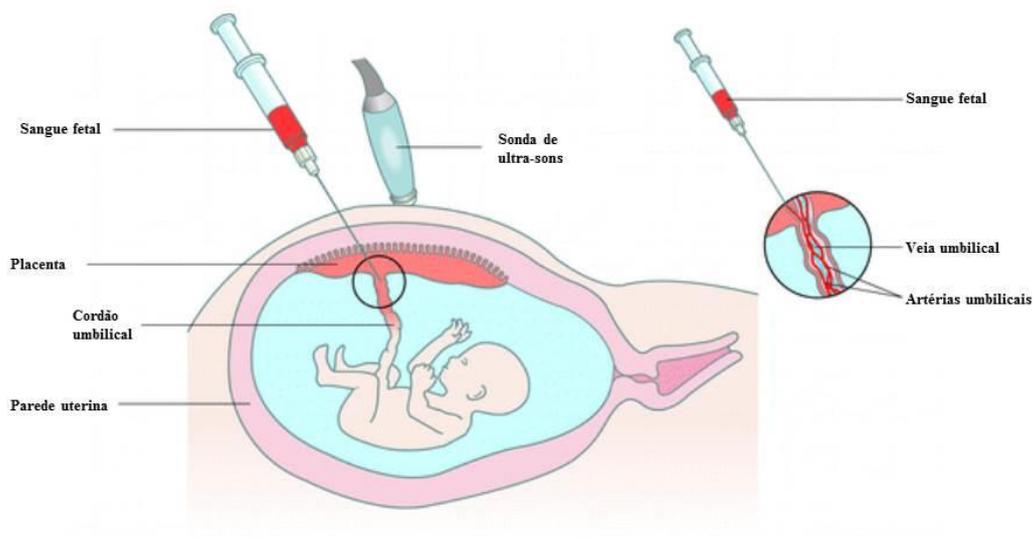
A biópsia das vilosidades coriônicas é uma técnica invasiva que consiste na obtenção de uma amostra de córion, que posteriormente constituirá a placenta. A recolha da amostra deve ser feita preferencialmente entre as 10 e as 13 semanas de gestação e é efetuada por via vaginal ou através do abdómen como se pode verificar na figura 6. Esta técnica apresenta um risco de aborto de 1%. (Fundación Síndrome de Down de Cantabria, 2005; Martínez *et al.*, 2011)



**Figura 6** - Biópsia de vilosidades coriônicas. a) Via transabdominal; b) Via transcervical. (Adaptado de Binns e Hsu, 2002)

### iii. Cordocentese

A cordocentese é uma técnica que só se utiliza em casos excepcionais. Esta técnica consiste na punção de cordão umbilical através do abdómen materno de modo a obter-se uma amostra de sangue fetal, como se pode observar na figura 7. Esta técnica deve ser efetuada antes das 20 semanas de gestação e possui um risco de aborto de 3%. (Fundación Síndrome de Down de Cantabria, 2005; Martínez *et al.*, 2011)



**Figura 7** - Cordocentese. (Adaptado de Binns e Hsu, 2002)

### 1.3.2 Diagnóstico pós-natal

O diagnóstico pós-natal consiste no diagnóstico clínico da trissomia 21, ou seja, no reconhecimento de características físicas, sempre com confirmação através de cariótipo. (Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas, 2012)

São características fenotípicas no recém-nascido com trissomia 21 as indicadas na tabela 2:

**Tabela 2** - Características fenotípicas no recém-nascido com trissomia 21. (Adaptado de Calvo *et al.*, 2012)

Hipotonia
Laxidão ligamentar
Braquicefalia (cabeça achatada na parte posterior) e perfil facial achatado
Fendas palpebrais oblíquas com pregas epicânticas (prega cutânea no canto interno do olho), manchas de Brushfield (pontos acinzentados na íris) e sinófris (união das sobrancelhas)
Nariz pequeno com contorno achatado
Protusão lingual, permanência da boca entreaberta e palato ogival (alto)
Pescoço pequeno, excesso de tecido adiposo e de pele na parte posterior do pescoço
Orelhas pequenas e de implantação baixa e lóbulos auriculares pequenos ou inexistentes
Cabelo fino, liso e suave (para bebês que nascem com cabelo)
Mãos grossas, dedos curtos (braquidactilia), prega palmar única, hipoplasia da falange média e clinodactilia do 5º dedo da mão (5º dedo curvo)
Afastamento entre o 1º e o 2º dedo do pé

É salientar que nenhuma das características físicas se encontra presente em 100% dos indivíduos, logo nem todas as características referidas anteriormente precisam de estar presentes para se efetuar um diagnóstico de trissomia 21. Também a presença isolada de uma dessas características não configura o diagnóstico, uma vez que estas características se podem observar em diversas patologias ou mesmo encontrar-se em indivíduos sem alterações cromossômicas. (Regateiro, 2007; Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas, 2012)

#### 1.4 Aspectos Clínicos

Os indivíduos com trissomia 21 apresentam um risco aumentado de anomalias congénitas e também de uma grande variedade de condições médicas tratáveis. As condições mais comuns associadas à trissomia 21 são: problemas cardíacos, respiratórios, gastrointestinais, imunológicos e hematológicos; disfunção tiroideia; problemas de visão e audição; problemas ortopédicos; problemas ao nível do sistema nervoso e do crescimento e desenvolvimento sexual. (Charleton *et al.*, 2010)

#### 1.4.1 Problemas cardíacos

Cerca de 40-50% das crianças com trissomia 21 possuem cardiopatias congénitas, sendo estas a maior causa de morbimortalidade nos primeiros anos de vida. (Bull *et al.*, 2011; Calvo *et al.*, 2013) As cardiopatias congénitas mais comuns são: o defeito do septo auriculoventricular, a comunicação interauricular, a comunicação interventricular, o canal arterial persistente e a tetralogia de Fallot. O defeito do septo auriculoventricular constitui a cardiopatia congénita mais comum dentro das supracitadas. A cirurgia reparadora do defeito do septo auriculoventricular deve ser efetuada idealmente aos 6 meses de idade de modo a prevenir complicações graves como é o caso de doenças vasculares pulmonares. As crianças com trissomia 21 que não têm cardiopatias congénitas podem vir a desenvolver doenças cardíacas mais tarde (adolescência ou idade adulta), sendo comum o desenvolvimento de valvulopatias. (Bull *et al.*, 2011; Gómez e Lucea, 2012; Charleton *et al.*, 2010; Calvo *et al.*, 2013) A valvulopatia mais comum nos adultos com trissomia 21 é o prolapso da válvula mitral (46-57%). (Danés, 2012)

#### 1.4.2 Problemas gastrointestinais

Cerca de 12% das crianças com trissomia 21 apresentam atresias gastrointestinais, entres as quais atresia do jejuno, duodeno, esófago e ânus. Estas constituem malformações congénitas do tubo digestivo em que alguma parte do tubo não se formou corretamente ocorrendo uma obstrução. (Bull *et al.*, 2011; Charleton *et al.*, 2010; Marder, 2013) A doença de Hirschsprung's ocorre em cerca de 1% dos indivíduos com trissomia 21 e é caracterizada por uma obstrução no tubo digestivo, nomeadamente no intestino grosso, onde existe ausência de células nervosas (células ganglionares) impedindo a execução de movimentos peristálticos intestinais e posterior defecação. Nestes casos de obstrução o tratamento é cirúrgico. (Haricharan e Georgeson, 2008; Marder, 2013)

O refluxo gastro-esofágico ocorre entre a 1 a 5% dos indivíduos com trissomia 21 e consiste na passagem de conteúdo gástrico para o esófago. Os sintomas típicos deste problema são a azia e a regurgitação ácida, sendo que nos bebés é usual haver arqueamento das costas, choro durante a alimentação e vômitos. (National Down Syndrome Society, 2014; Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia, 2012)

A obstipação é um problema comum em indivíduos com trissomia 21 e, na maioria das vezes, trata-se de um problema funcional, associado unicamente com a hipotonia muscular abdominal, com a pouca mobilidade, assim como com a ingestão inadequada de líquidos e de fibras na alimentação. (Marder, 2013; Martínez *et al.*, 2011) Contudo, se a obstipação for crónica deve suspeitar-se de hipotiroidismo, doença de Hirschsprung's ou doença celíaca. (National Down Syndrome Society, 2014)

Segundo Cerqueira *et alli* (2010), a doença celíaca apresenta uma prevalência superior a 1% na população em geral, estando aumentada nos indivíduos com trissomia 21, representando a nível mundial entre 3,8 a 18,6%, sendo que em Portugal representa 9,2%. (Cerqueira *et al.*,2010) A doença celíaca é uma doença autoimune que ocorre em indivíduos com predisposição genética e é causada por uma sensibilidade permanente a uma proteína presente nos cereais de trigo, centeio, cevada e aveia, designada de glúten. Esta doença é caracterizada pela existência de uma inflamação crónica da mucosa intestinal aquando da ingestão de glúten na alimentação. (Associação Portuguesa dos Nutricionistas, 2014; Calvo *et al.*, 2013) Uma vez que ainda não existe tratamento farmacológico para esta doença, o único tratamento possível é a prática de uma dieta isenta de glúten durante toda a vida. (Associação Portuguesa dos Nutricionistas, 2014)

O excesso de peso e a obesidade apresentam uma frequência superior a 50% em adultos com trissomia 21, acarretando riscos a nível cardiovascular (hipertensão arterial), a osteoarticular e metabólico (dislipidémia, diabetes, hiperuricemia). (Danés, 2012) Em Portugal, num estudo efetuado em 2006 por Silva *et alli*, em adultos com trissomia 21 da região do Douro Litoral e Minho foi encontrada uma prevalência de obesidade de 54,3%. (Silva *et al.*, 2006) Entre os fatores que contribuem para esta condição em indivíduos com trissomia 21 destacam-se a pouca atividade física, desequilíbrios nutricionais, baixo metabolismo basal e o hipotiroidismo. (Danés, 2012; Silva *et al.*, 2006) Como prevenção e tratamento deve ser adotado um estilo de vida saudável, através da prática regular de atividade física e uma alimentação equilibrada. (National Down Syndrome Society, 2014)

### 1.4.3 Problemas odontoestomatológicos

Os indivíduos com trissomia 21 apresentam diversas complicações odontoestomatológicas, podendo estas ter uma relação direta com a saúde oral e com a qualidade de vida. (Atienza *et al.*, 2012)

Na trissomia 21 observa-se um atraso na erupção dentária de ambas as dentições. O aparecimento do primeiro dente de leite ocorre frequentemente entre os 12 e 20 meses de idade, ao contrário da população em geral que aparece entre os 6 e 7 meses. Na dentição permanente ou definitiva, geralmente o primeiro molar erupciona por volta dos 6 anos, enquanto nas crianças com trissomia 21 ocorre por volta dos 8 - 9 anos. (Martínez *et al.*, 2011) Em ambas as dentições, os dentes apresentam microdontia, ou seja, um tamanho inferior ao normal. Também é comum (50%) a ausência congênita de algum dos dentes comparativamente com a população em geral (2%). (Atienza *et al.*, 2012)

As dificuldades na mastigação ocorrem devido ao atraso na erupção dentária, à má oclusão dentária (discordância entre os dentes superiores e inferiores), à hipotonia da língua e à macroglossia relativa. Como abordagem terapêutica deve-se recorrer a um médico dentista e a um fisioterapeuta. (Martínez *et al.*, 2011)

A doença periodontal é a doença oral mais frequente nos indivíduos com trissomia 21. (Atienza *et al.*, 2012) A maior incidência desta doença pode ser explicada pela diminuição das células T e alteração da sua função nos tecidos periodontais onde atuam como mecanismo de defesa contra infecções. Para além disso existe hipotonia muscular e respetivas consequências; flacidez da articulação dento-alveolar; falta de compreensão das necessidades de higiene oral e destreza manual diminuída devidas ao défice cognitivo. (Macho *et al.*, 2008)

Na fase inicial da doença periodontal ocorre a gengivite que é caracterizada por gengivas inflamadas, edemaciadas e de hemorragia fácil. Apesar de reversível, caso não seja tratado corretamente evolui para uma periodontite, que se caracteriza por retração gengival, mobilidade dentária e queda espontânea dos dentes. (Martínez *et al.*, 2011)

O bruxismo é um tipo de oclusão dentária que consiste num ranger de dentes involuntário e ocorre frequentemente em indivíduos com trissomia 21 desde muito cedo. (Martínez *et al.*, 2011)

#### 1.4.4 Problemas respiratórios

Os problemas respiratórios são uma causa importante de morbimortalidade nos indivíduos com trissomia 21. Estes constituem o principal motivo das admissões hospitalares nesta população, com estadias mais prolongadas, maior resistência ao tratamento e maior número de recaídas do que na população em geral. Na tabela 3 estão referidas os problemas respiratórios mais frequentes nesta população. (Calvo *et al.*, 2013; Flórez, 2013)

**Tabela 3** - Problemas respiratórios mais frequentes na trissomia 21. (Adaptado de McDowell e Craven, 2011 e Calvo *et al.*, 2013)

<b>Pneumonia/infeção respiratória recorrente</b>
<b>Síndrome de apneia obstrutiva do sono</b>
<b>Laringomalácia</b>
<b>Traqueobroncomalácia</b>
<b>Hipertensão pulmonar</b>
<b>Quistos broncogénicos a nível sub-pleural</b>
<b>Estenose subglótica</b>

#### 1.4.5 Problemas endócrinos

A patologia da tiroide ocorre em 28-40% dos indivíduos com trissomia 21 e aumenta com a idade. (Calvo *et al.*, 2013) Assim, recomenda-se a vigilância anual da função tiroideia, mediante a determinação do valor de hormona tireoestimulante ou tirotropina (TSH Thyroid stimulating hormone) e T4 livre (tiroxina ou tetraiodotironina livre). (Martínez *et al.*, 2011)

O hipertiroidismo é mais frequente nos indivíduos com trissomia 21 do que na população em geral, contudo tem uma incidência muito menor que o hipotiroidismo. (Goday-Arno *et al.*, 2009) O hipertiroidismo caracteriza-se por valores de TSH suprimidos e T4<sub>L</sub> e/ou T3 (Tri-iodotironina total) aumentados. (Direcção- Geral da Saúde, 2012) O tratamento inicial do hipertiroidismo não difere da população em geral e

inclui o uso de fármacos antitiroideos (exemplo: carbimazol) e bloqueadores beta-adrenérgicos (exemplo: propranolol). (Alpera *et al.*, 2012)

O hipotireoidismo manifesta-se por sinais tão ténues que podem ser confundidos com o fenótipo próprio da síndrome de Down e caracteriza-se por uma diminuição do valor de T4<sub>L</sub> e/ou T3, habitualmente acompanhada por uma elevação do valor de TSH. (Direcção- Geral da Saúde,2012; Martínez *et al.*, 2011) O tratamento de eleição é a terapia substitutiva com levotiroxina sódica por via oral. (Alpera *et al.*, 2012) Muitas vezes existe uma elevação do valor de TSH com níveis normais de T4<sub>L</sub> e/ou T3, denominando-se esta situação de hipotireoidismo subclínico. O hipotireoidismo subclínico é geralmente uma condição transitória voltando os valores das hormonas tiroideias à normalidade ou então permanecem estáveis (TSH elevada e T4<sub>L</sub> e/ou T3 normais). (Direcção- Geral da Saúde, 2012; Martínez *et al.*, 2011)

A diabetes mellitus tem uma prevalência de 4 a 8 vezes superior em indivíduos com trissomia 21 que na população em geral. Tanto a diabetes mellitus tipo 1 como a tipo 2 foram reportadas, mas a tipo 1 é mais frequente. (Badiu, *et al.*, 2010) Na figura 8 estão descritas as bases do tratamento da diabetes mellitus que passa pela adoção de uma dieta equilibrada, a prática de exercício físico regular e pela toma da medicação adequada ao tipo de diabetes.



**Figura 8** - Tratamento de diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2. (Adaptado de Canal down21.org, 2014)

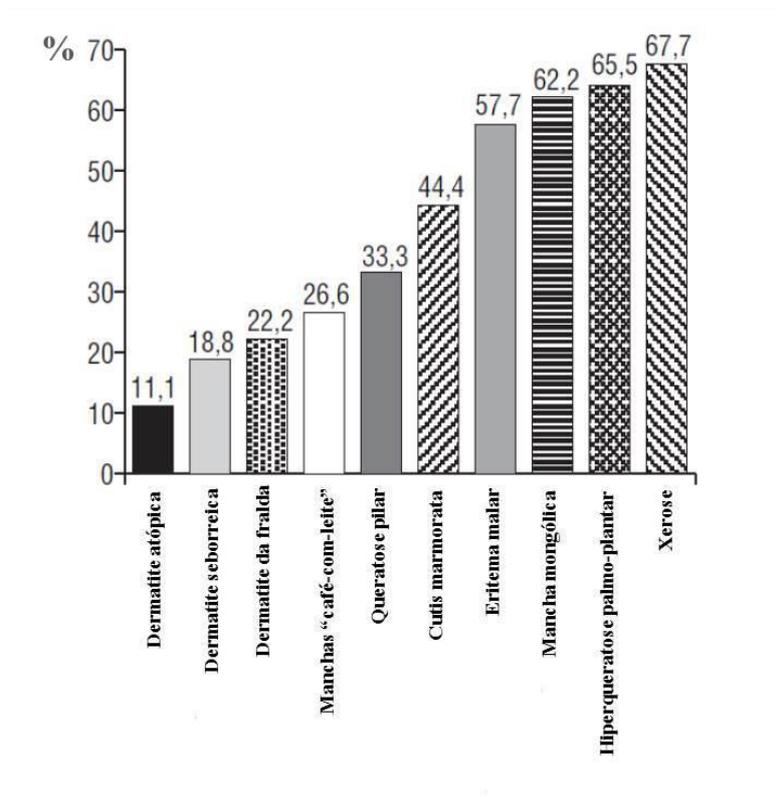
#### 1.4.6 Problemas ortopédicos

Os indivíduos com trissomia 21 apresentam normalmente alterações ao nível locomotor, condicionadas que resultam da hiperlaxidão cápsulo-ligamentar e da hipotonia muscular, que fazem com que haja uma grande mobilidade articular. Devido a estes fatores encontram-se frequentemente diversas alterações como: subluxação atlanto-axial (1ª e 2ª vértebras do pescoço); luxação do quadril uni ou bilateral; escoliose; luxação recidivante da rótula; pés planos e metatarso varo. (Zamora e Cánovas, 2012)

O risco de osteoporose também está aumentado em indivíduos com trissomia 21, devido a uma menopausa precoce (no caso de indivíduos do sexo feminino), pouca atividade física e hipotonia muscular. (Danés, 2012)

#### 1.4.7 Problemas dermatológicos

A pele do recém-nascido com trissomia 21 é suave, fina e delicada comparada com a de um recém-nascido sem trissomia. Contudo, durante a infância, a pele das crianças com trissomia 21 torna-se grossa, seca e áspera. Na figura 9 estão representados os problemas dermatológicos mais comuns nas crianças com trissomia 21 e respetivas prevalências. (Cano *et al.*, 2011)



**Figura 9** - Principais problemas dermatológicos em crianças com trissomia 21 e respectivas prevalências. (Cano *et al.*, 2011)

Os indivíduos adultos com trissomia 21 apresentam diversos sintomas dermatológicos que são característicos do envelhecimento precoce, como é o caso de aparecimento prematuro de cabelos grisalhos, queda de cabelo e aparecimento de rugas. Os problemas dermatológicos mais comuns são: alopecia areata em 6 a 18,4% e dermatite atópica, infecções fúngicas, dermatite seborreica e xerose que afetam entre 34 a 39%. Estes problemas estão mais associados a idosos do que a adultos jovens, podendo dever-se a um declínio no autocuidado associado à perda de memória e demência. (Esbensen, 2011)

#### 1.4.8 Problemas hematológicos e oncológicos

Os indivíduos portadores de trissomia 21 apresentam uma frequência maior de alterações a nível hematológico do que a população em geral.

As alterações benignas mais comuns no recém-nascido são neutrofilia (80%), trombocitopenia (66%) e policitemia (34%). Estas alterações têm geralmente resolução espontânea nas primeiras semanas de vida. Outra alteração benigna é a macrocitose, ou

seja, o aumento do volume corpuscular médio eritrocitário, constituindo uma característica típica quer em crianças quer em adultos com trissomia 21.

A síndrome mieloproliferativa transitória ocorre em 10 a 20% de crianças com trissomia 21 e geralmente resolve-se espontaneamente nos primeiros meses de vida. Contudo, existe um risco, em 20 a 30% dos casos, de desenvolverem uma verdadeira leucemia mieloide aguda entre o 1.º e o 4.º ano de idade. (Andrés *et al.*, 2012)

A incidência de cancro é mais baixa em portadores de trissomia 21 do que na população em geral. Contudo existem duas exceções: o cancro testicular e a leucemia. O cancro testicular afeta, geralmente, os adultos. (Martínez *et al.*, 2011)

As leucemias mais comuns em indivíduos com trissomia 21 são a leucemia mieloide aguda e a leucemia linfoblástica aguda, que tem uma incidência nesta população 10 a 20 vezes superior do que na população em geral. A leucemia mieloide aguda ocorre geralmente em crianças com menos de 3 anos, enquanto a leucemia linfoblástica aguda tem uma incidência maior em idades posteriores; ambas apresentam uma taxa de sobrevivência de cerca de 80%. (Andrés *et al.*, 2012; Martínez *et al.*, 2011)

#### 1.4.9 Problemas oftálmicos

Cerca de 75% dos indivíduos com trissomia 21 apresentam problemas oftálmicos. (Martínez *et al.*, 2011) Na tabela 4 estão indicados os problemas mais frequentes e a sua prevalência.

**Tabela 4** -Problemas oftálmicos mais comuns na trissomia 21 e respetivas prevalências. (Adaptado de Gupta e Kabra, 2013)

<b>Vícios de refração (miopia, hipermetropia ou astigmatismo)</b>	50%
<b>Estrabismo</b>	20-47%
<b>Blefarite</b>	30%
<b>Cataratas</b>	15%
<b>Nistagmo</b>	10%
<b>Queratocone</b>	-

#### 1.4.10 Problemas psiquiátricos

As perturbações do espectro do autismo têm uma prevalência de 5 a 7% nos indivíduos com trissomia 21.

A prevalência de perturbações mentais nesta população oscila entre 27 a 35%, destacando-se as seguintes: perturbações do humor (exemplos: depressão; doença bipolar); perturbações do comportamento e perturbações de oposição e de desafio; esquizofrenia e outras perturbações psicóticas; perturbações da ansiedade e perturbações obsessivo-compulsivas e perturbações de controlo de impulsos. A depressão é a perturbação mental mais frequente nesta população (cerca de 20%) e ocorre essencialmente em períodos transitórios (exemplo: na adolescência) ou numa fase mais avançada da idade adulta. (Martínez *et al.*, 2011)

#### 1.4.11 Problemas neurológicos

As convulsões têm uma prevalência de 1 a 13% em crianças com trissomia 21, aumentando para 24 a 28% em adultos com mais de 50 anos. (Bull *et al.*, 2011; Danés, 2012)

A doença de Alzheimer é o tipo de demência mais associada à trissomia 21. Ocorre em 8% dos indivíduos com idades entre 35 e 49 anos, 55% entre 50 e 59 anos e 75% acima dos 60 anos. (Danés, 2012) O cromossoma 21 extra faz com que haja uma triplicação da proteína precursora amiloide (APP), havendo uma produção excessiva de proteína beta-amiloide e consecutiva acumulação de placas amiloides no cérebro, estando estas associadas à doença de Alzheimer. (Danés, 2012; Ruparelia *et al.*, 2010)

#### 1.4.12 Problemas otorrinolaringológicos

Os problemas ao nível do nariz, ouvido e garganta são bastante comuns nos indivíduos com trissomia 21. (National Down Syndrome Society, 2014)

A oclusão congénita do canal nasolacrimal ocorre em cerca de 5 a 6% dos bebés com trissomia 21, podendo-se associar a complicações como sendo infeções bacterianas, como por exemplo conjuntivites.

A hipoacusia pode ser de condução ou neurossensorial e ocorre em 75% dos indivíduos com trissomia 21. A hipoacusia de condução está relacionada, entre outras, com a formação de rolhões de cerúmen devido aos canais auditivos estreitos e com a ocorrência de otite serosa onde existe uma produção de um exsudado pela mucosa que se acumula no interior do ouvido médio. (Gupta e Kabra, 2013; Martínez *et al.*, 2011; Paço, 2010)

A anatomia facial, juntamente com o sistema imunológico, predispõe os indivíduos com trissomia 21 para doenças como rinite crónica e sinusite. (National Down Syndrome Society, 2014)

## Capítulo II – Relevância do farmacêutico

### 2.1 O papel do farmacêutico

Segundo o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, Capítulo III, Artigo 10º que diz respeito aos deveres para com a profissão preconiza que

“a primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, devendo pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança”. (Ordem dos Farmacêuticos, 2014)

E no artigo 36º que diz respeito à relação do farmacêutico com os utentes o código deontológico pressupõe que

“nas relações com os utentes o farmacêutico deve observar a mais rigorosa correção, cumprindo escrupulosamente o seu dever profissional e tendo sempre presente que se encontra ao serviço da saúde pública e dos doentes”. (Ordem dos Farmacêuticos, 2014)

### 2.2 Cuidados Farmacêuticos

Segundo o Grupo das Boas Práticas de Farmácia, Grupo do Guincho (2006), os cuidados farmacêuticos consistem num

“processo dinâmico de prática profissional farmacêutica centrada no doente, com o objetivo de melhorar a sua qualidade de vida e bem-estar através da promoção da saúde, prevenção, identificação e resolução de problemas relacionados com o medicamento, desenvolvida em articulação com outros profissionais de saúde, doentes, familiares e outros”. (Grupo das Boas Práticas de Farmácia, Grupo do Guincho, 2006)

Dentro dos cuidados farmacêuticos distinguem-se atividades que poderiam agrupar-se no âmbito da clínica, uma vez que estão orientadas para a assistência ao utente na gestão dos seus medicamentos e não para o medicamento em si. São elementos inerentes ao conceito de cuidados farmacêuticos: a dispensa de especialidades farmacêuticas; a consulta ou indicação farmacêutica de medicamentos não sujeitos a receita médica; a educação para a saúde (incluindo a promoção do uso racional de medicamentos);

farmacovigilância e o seguimento/ acompanhamento farmacoterapêutico. (Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, Ministerio de Sanidad y Consumo, 2001; Ivama *et al.*, 2002).

Como foi mencionado anteriormente, na trissomia 21 existem diversas comorbilidades associadas e os tratamentos são efetuados segundo a natureza do problema clínico, que pode ser cirúrgico, farmacológico, dietético, psicoterápico, físico (exemplos: fisioterapia, radioterapia) e misto, ou seja a combinação de dois ou mais dos anteriores. (Martínez *et al.*, 2011)

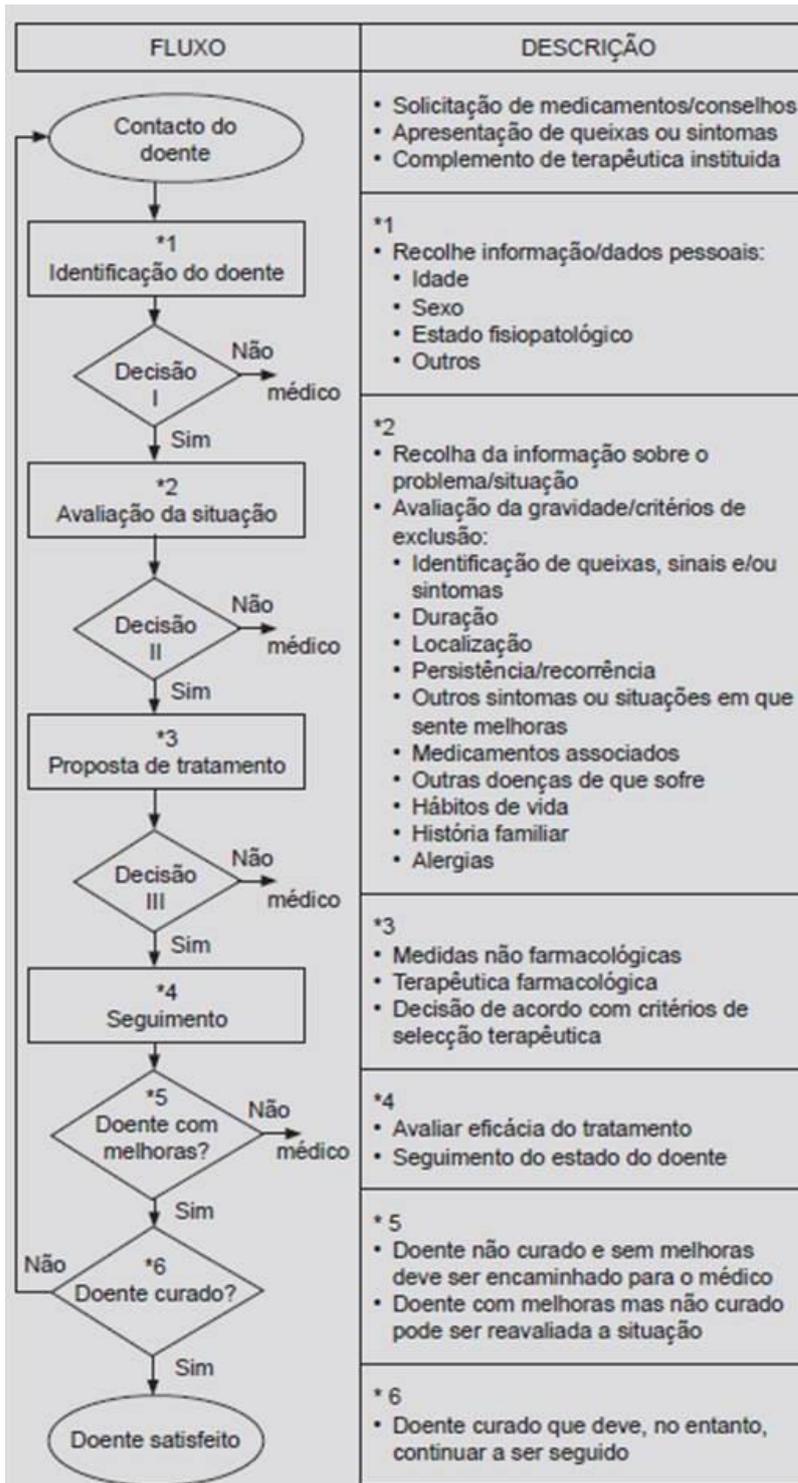
Segundo um estudo efetuado por Barros e Rodrigues (2013) a pais de crianças com trissomia 21 observaram que 65,5% dos pais entrevistados não requisitam o auxílio/assistência do farmacêutico aquando da compra de medicamentos e que a mesma percentagem de pais disseram não informar o farmacêutico que o medicamento comprado se destina a pessoas com trissomia 21. (Barros e Rodrigues, 2013)

### 2.2.1 Consulta ou indicação farmacêutica

Segundo o Conselho Nacional da Qualidade (2009) a indicação farmacêutica consiste

“no ato profissional pelo qual o farmacêutico se responsabiliza pela seleção de um medicamento não sujeito a receita médica e/ou indicação de medidas não farmacológicas, com o objetivo de aliviar ou resolver um problema de saúde de caráter não grave, autolimitante, de curta duração, que não apresente relação com manifestações clínicas de outros problemas de saúde do doente”. (Conselho Nacional da Qualidade, 2009)

Na figura 10 está representado o processo ao qual se deve guiar o farmacêutico na indicação farmacêutica. Este processo pressupõe, em primeiro lugar, a identificação do doente e a avaliação da situação; em seguida dá-se a proposta de tratamento e o posterior seguimento para melhoria ou cura dos problemas apresentados pelo utente.



**Figura 10** - Processo de indicação farmacêutica. (Grupo das Boas Práticas de Farmácia, Grupo do Guincho, 2006)

Na trissomia 21, este parâmetro dos cuidados farmacêuticos pode ser extremamente útil, permitindo uma visita ao médico com menor frequência.

As comorbilidades em que o farmacêutico pode aplicar este processo são o refluxo gastroesofágico; a obstipação; a doença celíaca; a doença periodontal; os problemas dermatológicos e a sinusite e rinite.

É de salientar que, quando mediante o processo de indicação farmacêutica o doente não fica curado e não apresenta melhorias, deve ser encaminhado para o médico. Este é um exercício que permite ao farmacêutico colaborar com o médico, potenciando a comunicação com outros profissionais de saúde. Assim, o farmacêutico deverá elaborar um relatório de encaminhamento médico, tendo como objetivo facultar ao médico informação que o farmacêutico possui acerca do doente e o motivo pelo qual solicita a sua avaliação. O farmacêutico deverá depois guardar uma cópia do relatório, de modo a que fique registada a intervenção farmacêutica para posterior avaliação do serviço. (Conselho Nacional da Qualidade, 2009)

O tratamento do refluxo gastroesofágico tem como objetivo o alívio dos sintomas, a cicatrização das lesões esofágicas e a prevenção de complicações. Na tabela 5 estão descritas as medidas não farmacológicas e farmacológicas para o tratamento e prevenção desta problemática.

**Tabela 5** - Tratamento do refluxo gastro-esofágico (Adaptado de Chinzon *et al.*, 2003; Macchini *et al.*, 2011; Norton e Penna, 2000; Sociedade Portuguesa de Gastreenterologia, 2012)

<b>Tratamento do refluxo gastro-esofágico</b>	
<b>Medidas não farmacológicas</b>	<b>Medidas farmacológicas</b>
Espessamento do leite.	Antiácidos
Moderar o consumo de alguns alimentos como: café, bebidas alcoólicas, alimentos gordurosos, citrinos, produtos à base de tomate e chocolate.	
Cuidados especiais com medicamentos como: anticolinérgicos, adrenérgicos, xantinas e bloqueadores dos canais de cálcio.	Procinéticos
Evitar o fumo do tabaco.	
Cabeceira elevada a 30 graus.	Antagonistas dos recetores H2 da histamina
Evitar deitar-se nas duas horas após às refeições.	
Redução do peso corporal em obesos.	Inibidores da bomba de protões

De entre os grupos de fármacos mencionados na tabela anterior, os que são suscetíveis de indicação farmacêutica são os antiácidos, os antagonistas dos recetores H2 da histamina e os inibidores da bomba de protões.

No tratamento da obstipação, como primeira linha, devem ser adotadas medidas não farmacológicas como a ingestão diária suficiente de fruta e verduras e de líquidos e a prática regular de atividade física. Se as medidas não farmacológicas não forem suficientes pode recorrer-se a fármacos com efeito laxante. (Marder, 2013; Martínez *et al.*, 2011) Os fármacos laxantes podem ser: emolientes, de contacto, expansores do volume fecal ou osmóticos. (Prontuário Terapêutico, 2014)

No que diz respeito à prevenção e tratamento da doença periodontal deve ser adotada uma higiene oral adequada, com escovagem no mínimo duas vezes ao dia, com o uso de dentífrico fluoretado e uso de antisséptico, como a clorhexidina. Para além destas

medidas deve haver consultas regulares ao médico dentista. (Atienza *et al.*, 2012; Macho *et al.*, 2008)

Em relação aos problemas dermatológicos mais prevalentes os que são suscetíveis de indicação farmacêutica são a xerose cutânea, dermatite atópica, dermatite seborreica, a hiperqueratose palmo-plantar e a alopecia areata.

O tratamento da xerose cutânea passa pela reidratação, restaurando a barreira epidérmica através da aplicação tópica de produtos com composição de lípidos semelhante à presente na pele de forma fisiológica. Na tabela 6 encontram-se as recomendações não farmacológicas que devem ser dadas pelo farmacêutico de modo a combater este problema. (Barco e Giménez-Arnou, 2008)

**Tabela 6** - Recomendações não farmacológica para combater a xerose cutânea. (Barco e Giménez-Arnou, 2008)

---

Adotar uma alimentação equilibrada e variada garantindo o consumo de frutas, verduras e água em quantidades suficientes.

Evitar o consumo de álcool, tabaco e a exposição solar exagerada.

Fazer exercício físico regular e moderado.

Utilizar sabonetes para a higiene diária com humectantes e pH ácido.

Tomar banhos de curta duração e com água morna e aplicar imediatamente depois produtos que evitem a evaporação de água da pele.

Evitar a fricção na pele com esponjas e luvas de banho.

Não usar loções, colónias, perfumes ou produtos similares que contenham álcool.

Utilizar vestuário que seja suave para a pele, preferencialmente de algodão.

Evitar vestuário muito justo.

---

Quanto às medidas farmacológicas, o farmacêutico deve indicar preparações tópicas que contenham substâncias emolientes ou hidratantes que se apresentem sob a forma de leites ou cremes, ou seja, emulsões O/A ou A/O. Os ingredientes ativos que devem estar presentes nas preparações tópicas para o tratamento da xerose são: humectantes (ex: hidrocarbonetos, silicones), hidratantes (ex: polióis, ureia, ácido hialurónico), ativos

relipidantes (ex: ceramidas, colesterol, ácidos gordos essenciais) e outros princípios ativos como a aveia, a alantoína e a aloé vera. (Barco e Giménez-Arnou, 2008)

Em relação à dermatite atópica, as recomendações que podem ser dadas pelo farmacêutico são as mesmas das fornecidas para a xerose cutânea. Na existência de prurido intenso que afete a qualidade de vida do indivíduo, o farmacêutico pode aconselhar como tratamento sistémico um anti-histamínico H1. (González e Fernández, 2010)

Na dermatite seborreica é importante que o doente compreenda que está é uma condição benigna que melhora com o tratamento, contudo não existe uma cura definitiva, pode sim, existir uma tendência para melhoria ou mesmo remissão com o passar dos anos. (Blundell, 2000 (1))

Assim, o farmacêutico deve ter duas abordagens uma abordagem não farmacológica e uma abordagem dermofarmacêutica (Tabela 7). O tratamento dermofarmacêutico é muito útil no tratamento de casos leves, como coadjuvante do tratamento farmacológico prescrito pelo médico e/ou para evitar ou atrasar uma recidiva após a resolução com tratamento farmacológico. (Blundell, 2000 (1))

**Tabela 7** - Indicação farmacêutica na dermatite seborreica. (Blundell, 2000 (1))

<b>Medidas não farmacológicas</b>	<b>Tratamento dermofarmacêutico</b>
Toma de banhos de mar e exposição solar moderadas, uma vez que esta condição tende a melhorar na primavera e no verão.	<p><b><u>Dermatite seborreica capilar</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomenda-se o uso de champôs com ingredientes em função das características da descamação. Se existir a presença de placas amarelas e oleosas deve-se recomendar champôs com agentes anticaspa e antisseborreicos.</li> <li>• Os ingredientes ativos usados para combater a descamação são: piritona de zinco, piroctona olamina, dissulfeto de selênio, ureia, ácido salicílico, extrato de mirto e extrato de capuchinha.</li> <li>• Os ingredientes ativos com propriedades antisseborreicas são: bioenxofre, tioxolona, extrato de Sabal serrulata e extrato de ortiga.</li> <li>• Alternar os champôs de tratamento com champôs neutros de uso frequente.</li> </ul>
Desaconselhar o uso de cosméticos “decorativos” e usar cremes hidratantes pouco oleosos e preparações emolientes.	
Evitar lugares de alta humidade, situações de stress e obesidade e sobrealimentação.	
Dormir bem.	
A nível facial evitar o uso de sabões agressivos para a pele, de pomadas oleosas e de loções alcoólicas antes e depois de barbear.	<p><b><u>Dermatite seborreica facial</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Os ingredientes ativos incorporados em emulsões O/A que se podem recomendar são: extrato de Sabal serrulata a 5%, keluamida a 10%, ictiol, alfa-hidroxiácidos.</li> </ul>
Incentivar o consumo de alimentos ricos em ácidos gordos essenciais como o ácido linoleico e linolénico.	

Na hiperqueratose palmo-plantar só se recorre ao tratamento se esta condição perturbar o dia a dia do indivíduo com trissomia 21. (Leshin, 2001) O farmacêutico pode recomendar o uso de queratolíticos tópicos (exemplo: ácido salicílico 5%). (Kingsbery, 2014) No caso da hiperqueratose ser plantar deve recomendar-se o uso de calçado

confortável, uma vez que esta medida provoca a diminuição desta condição. (Leshin, 2001)

O tratamento da alopecia areata nos indivíduos com trissomia 21 é o mesmo que na população em geral e baseia-se no uso de tratamentos tópicos, tratamentos sistêmicos ou ambos. O tipo de tratamento a ser utilizado depende de diversos fatores como a extensão da alopecia, a idade do indivíduo e outras condições/situações associadas. No tratamento tópico recorre-se a corticosteroides, ao minoxidil e a imunomoduladores. No tratamento sistémico são utilizados corticosteroides orais (continuamente ou alternadamente), ciclosporina, metotrexato e sulfassalazina. (Alves e Ferrando, 2011)

Dos tratamentos mencionados em cima o que pode ser suscetível de indicação farmacêutica é o minoxidil. O farmacêutico também deve efetuar algumas recomendações não farmacológicas como: evitar o uso de escovas com cerdas muito ásperas ou pentes com dentes demasiado finos, de modo a que a escovagem do cabelo não seja muito agressiva; evitar secar o cabelo a altas temperaturas e o uso de tintas para o cabelo, uma vez que estes procedimentos lesionam o cabelo e promovem o seu despreendimento e usar um champô suave em combinação com um de tratamento caso exista seborreia e/ou caspa. (Blundell, 2000 (2))

No tratamento da rinite e sinusite deve recorrer-se ao uso de soluções salinas (exemplos: soro fisiológico ou água do mar) de modo a limpar as fossas nasais; ao uso de medicamentos anti-histamínicos e de sprays nasais corticosteroides. (National Down Syndrome Society, 2014)

Os indivíduos com trissomia 21 apresentam altos níveis de stress oxidativo durante toda vida. O stress oxidativo está inteiramente ligado com o desenvolvimento e o envelhecimento na trissomia 21. (Lott, 2012) Contudo, a recomendação do uso de suplementos antioxidantes não é consensual. (Lott, 2012; Roizen, 2005; Sacks e Buckley, 1998)

### 2.2.2 O acompanhamento/seguimento farmacoterapêutico

De acordo com a Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, Ministerio de Sanidad y Consumo (2001) o acompanhamento/ seguimento farmacoterapêutico consiste

“na prática profissional na qual o farmacêutico se responsabiliza das necessidades do doente relacionadas com os medicamentos mediante a deteção, prevenção e resolução de problemas relacionados com a medicação, de forma continuada, sistematizada e documentada, em colaboração com o próprio doente e com os outros profissionais do sistema de saúde, com o objetivo de alcançar resultados concretos que melhorem a qualidade de vida do doente”. (Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, Ministerio de Sanidad y Consumo, 2001)

Segundo um estudo efetuado por Kerins *et al* (2008), o número de medicamentos utilizados em adultos com trissomia 21 varia entre 0 e 16 medicamentos por adulto dada a maior suscetibilidade a comorbilidades e conseqüente toma de medicação. (Breia *et al.*, 2014)

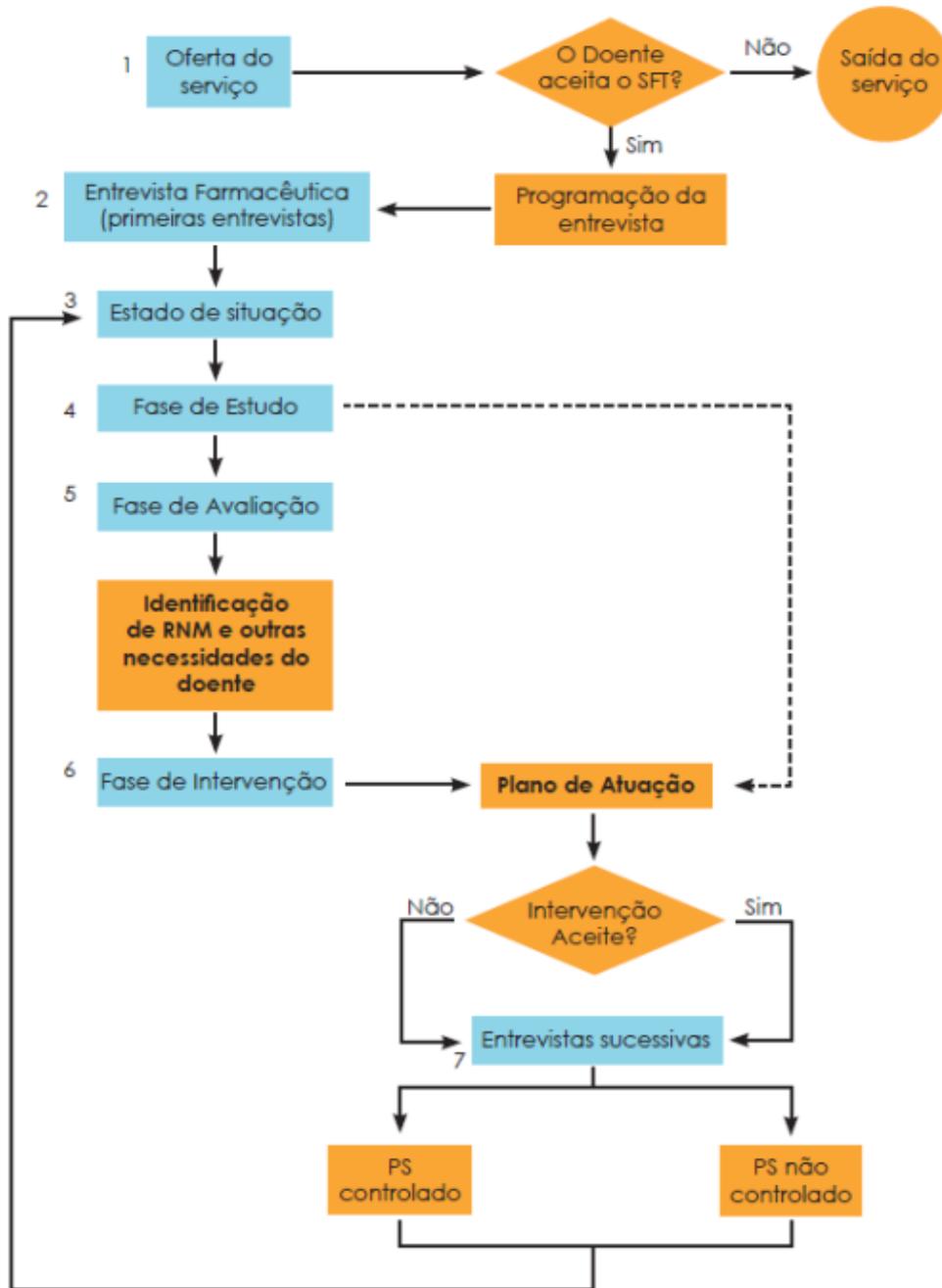
No estudo efetuado por Costa *et alli* (2006), as principais classes de fármacos utilizadas pelos portadores de trissomia 21 são: em 40% antipsicóticos, 20% antidepressivos, 20% antiepiléticos e 20% anticonvulsivantes. Devido à utilização de uma vasta quantidade e variedade de medicamentos, os indivíduos com trissomia 21 apresentam uma maior probabilidade de apresentar problemas relacionados com os mesmos como: interações medicamentosas, reações adversas, má adesão ao tratamento prescrito, automedicação, efeitos colaterais, uso incorreto de medicamentos entre outros. (Costa *et al*, 2006)

A resposta aos fármacos nos indivíduos com trissomia 21, em geral, é similar ao resto da população, no que diz respeito à sua eficácia, toxicidade e aparecimento de efeitos secundários. São exceções os casos de alguns fármacos antineoplásicos que se utilizam no tratamento de leucemias, aos quais as crianças com trissomia 21 mostram especial sensibilidade; maior sensibilidade aos efeitos da atropina assim como uma resposta por vezes exagerada aos antipiréticos. (Martínez *et al.*, 2011)

Assim sendo, torna-se importante a aplicação do seguimento farmacoterapêutico em indivíduos com trissomia 21.

O Método de Dáder de Seguimento Farmacoterapêutico (SFT) foi desenvolvido pelo “Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada” e é uma ferramenta útil que permite ao farmacêutico seguir normas claras e simples de modo a que este realize um SFT de forma sistematizada e contínua. A sua aplicação possibilita o registo, a monitorização e a avaliação dos efeitos da farmacoterapia utilizada por um doente. (Hernadéz *et al.*, 2009)

Na figura 11 está representado um esquema resumo das sete etapas do Método de Dáder de seguimento farmacoterapêutico (SFT).



**Figura 11** - Esquema resumo das sete etapas do Método de Dáder de seguimento farmacoterapêutico (SFT) (Hernández *et al.*, 2009)

Este método inicia-se com a oferta do serviço ao doente que consiste na explicação clara e concisa da prestação dos cuidados de saúde que o doente irá receber, indicando o que é, o que se pretende e quais as suas características principais. Esta etapa tem como objetivo principal convidar e integrar o doente no serviço de SFT. Se o doente não aceitar o SFT dá-se a saída do serviço, caso ele aceite procede-se à programação da entrevista. (Hernadéz *et al.*, 2009)

Na programação da entrevista deve-se combinar com o doente o dia e a hora em que irá ocorrer o primeiro encontro; solicitar ao mesmo que se faça acompanhar do “saco de medicamentos”, ou seja, todos os medicamentos que tem em sua casa (os que utiliza e os que não utiliza) e solicitar que traga toda a sua documentação clínica disponível, relevando que deve trazer a mais recente. (Hernadéz *et al.*, 2009)

Em seguida, procede-se- à entrevista farmacêutica que consiste na revelação por parte do doente da sua visão perante os seus problemas de saúde e o seu tratamento, permitindo ao farmacêutico recolher, compreender e interpretar esta informação que apesar de subjetiva é muito importante. Esta etapa constitui a base do SFT sendo a principal fonte de informação durante todo o processo. (Hernadéz *et al.*, 2009)

A primeira entrevista tem como objetivo recolher a informação inicial do doente e abrir a sua história farmacoterapêutica. Nas entrevistas posteriores (entrevistas sucessivas) é incerto o que vai acontecer, mas o que se pretende é obter informação que falte sobre o doente, efetuar educação para a saúde, propor um plano de trabalho ao doente, iniciar uma intervenção concreta, obter informação sobre o desfecho de uma intervenção, etc. Nesta altura o farmacêutico já realizou a fase de estudo e analisou o caso, podendo aconselhar, instruir e fornecer bastante informação ao doente. (Hernadéz *et al.*, 2009)

O estado da situação constitui a terceira etapa deste método e consiste na elaboração de um documento que regista de forma resumida a relação entre os problemas de saúde e os medicamentos do doente, numa data concreta. Para a elaboração deste documento utiliza-se a informação da história farmacoterapêutica do doente, permitindo dispor de uma visão global sobre o estado de saúde do doente. Este documento é importante uma vez que permite organizar a informação obtida na primeira entrevista e dar continuidade ao processo de forma adequada. (Hernadéz *et al.*, 2009)

Posteriormente, proceder-se-à à fase de estudo que consiste na recolha da melhor evidência científica disponível através de uma pesquisa de informação rigorosa nas fontes mais relevantes e centrada na situação clínica do doente, possibilitando assim a obtenção de informação objetiva sobre os problemas de saúde e a medicação do doente. Nesta fase deve-se recolher informação necessária que permita: avaliar criteriosamente a necessidade, a efetividade e a segurança da medicação que o doente utiliza em determinada data; desenhar um plano de atuação com o doente e a equipa de saúde, que vise melhorar e/ou manter os resultados da farmacoterapia de forma prolongada e

promover a tomada de decisões clínicas baseadas em evidência científica ao longo de todo o processo de SFT. (Hernadéz *et al.*, 2009)

A quinta etapa consiste na fase de avaliação que tem como objetivo identificar os resultados negativos associados à medicação (RNM) que o doente apresenta, quer os manifestados, quer as suspeitas de RNM e identificar outras necessidades do doente. A identificação dos RNM realiza-se através de um processo sistemático de perguntas. (Hernadéz *et al.*, 2009)

A fase de intervenção constitui a sexta etapa do método e consiste na conceção e execução do plano de atuação com o doente. O plano de atuação é um programa de trabalho continuado no tempo, concebido juntamente com o doente e onde se encontram os registos das diferentes intervenções farmacêuticas que serão executadas no sentido de melhorar ou preservar o estado de saúde do doente. (Hernadéz *et al.*, 2009)

A última etapa deste método consiste na realização de entrevistas farmacêuticas sucessivas e estas surgem como resultado da fase de intervenção e encerram o processo de seguimento do doente, tornando-o cíclico. Após esta etapa o SFT ao doente só termina quando este ou o farmacêutico o quiserem abandonar. (Hernadéz *et al.*, 2009)

As entrevistas sucessivas com o doente permitem: conhecer a resposta do doente e/ou do médico à proposta de intervenção realizada pelo farmacêutico; comprovar a continuidade da intervenção e obter informações sobre o resultado da intervenção farmacêutica. Considera-se que o problema de saúde (PS) está controlado se a melhoria conseguida atingiu o objetivo terapêutico planeado para o doente ou se se manteve o estado de saúde inicial, quando este era o adequado, caso contrário considera-se o PS não controlado podendo dar origem a novas intervenções. Sempre que ocorrem novas informações na história farmacoterapêutica do doente estas originam novos estados da situação os quais devem conter as alterações ocorridas. (Hernadéz *et al.*, 2009)

### 2.2.3 Educação para a saúde

De acordo com o Conselho Nacional da Qualidade (2009) a educação para a saúde consiste num

“processo ativo, que pretende criar na população, conhecimentos, habilidades e atitudes para saber prevenir e lidar com a doença, oferecendo-lhe a possibilidade de participar na tomada de decisões acerca da sua saúde. A educação para a saúde visa mudar os comportamentos individuais de risco e deste modo, melhorar a saúde das pessoas.” (Conselho Nacional da Qualidade, 2009)

Na trissomia 21 a educação para a saúde, torna-se importante na instituição de pautas de atuação e comportamento que permitem a prevenção de doenças, a melhoria nas relações sociais bem como a integração na sociedade. No indivíduo adulto com trissomia 21 a saúde é da responsabilidade do próprio, contudo deve ser supervisionada pelos seus cuidadores. (Martínez *et al*, 2011)

A nível ortodôntico, as crianças devem ser orientadas à escovagem dos dentes após as refeições a partir do momento em que surge a dentição, sendo também aconselhável uma revisão periódica no médico dentista. (Martínez *et al*, 2011)

Relativamente à problemática da obesidade presente nestes indivíduos ressalva-se a importância da atividade física e de uma alimentação saudável. Os indivíduos com trissomia 21 devem ser incentivados à prática de atividade física, seja qual for a modalidade. No entanto, o médico deve ser informado, de modo a que, mediante o historial clínico, possa fornecer recomendações para um desempenho seguro. (Martínez *et al*, 2011)

Devido aos problemas osteoarticulares a que estes indivíduos estão sujeitos é indispensável a correção de vícios de postura incorreta. De modo a atenuar esta problemática, é fundamental controlar o peso das mochilas escolares e selecionar um colchão adequado. (Martínez *et al*, 2011)

No que diz respeito à saúde mental é pertinente fomentar hábitos de atividades de tempos livres em grupo em detrimento de atividades solitárias. Também se deve abordar de uma forma multidisciplinar as questões ligadas à sexualidade, à anticonceção, ao

trabalho e à independência, sem esquecer a prevenção de toxicodependências (álcool, tabaco, drogas). (Martínez *et al*, 2011)

Como foi referido anteriormente, estes indivíduos estão mais susceptíveis a infeções respiratórias, sendo considerados grupos de alto risco para a doença invasiva pneumocócica e por isso está preconizado nas Normas n.º 011 e 012 de 23/06/2015 que estes sejam vacinados gratuitamente contra a bactéria *Streptococcus pneumoniae*. Também de acordo com a Orientação n.º 016/2014 de 24/09/2014 da Direção Geral de Saúde (DGS), todos os indivíduos que possuam doenças crónicas cardiovasculares, pulmonares, renais, hepáticas, hematológicas, metabólicas, neuromusculares ou imunitárias têm acesso gratuito à vacina da gripe. (Gaspar, 2013; Direção- Geral da Saúde, 2014; Direção- Geral da Saúde, 2015 (1); Direção- Geral da Saúde, 2015 (2))

Na tabela 8 estão descritos diversos exames/avaliações a efetuar ao longo da vida na trissomia 21, podendo esta ser útil no aconselhamento farmacêutico na área de educação para a saúde.

**Tabela 8** -Tabela resumo dos diversos exames/avaliações a efetuar ao longo da vida na trissomia 21. (Martínez *et al*, 2011)

	No nascimento	Dos 0 aos 6 meses	Dos 6 aos 12 meses	De 1 a 5 anos					Dos 6 aos 12 anos					Dos 13 aos 17 anos					Idade Adulta		
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15		16	17
				X					X					X						Annual	
Estado geral (vigilância clínica)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Annual	
Desenvolvimento psicomotor			X	X																	Annual
Estado cromossômico	X	X																			
Aconselhamento genético		X																			
Testes a metabopatias e malformações congénitas	X																				
Crescimento, peso e perímetro cefálico		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Annual
Estado nutricional			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Annual
Órgãos genitais		X																			Manografia a cada 2 anos. Citologia cervical a cada 3 anos
Patologia ortopédica											X	X									Annual
Avaliação cardiológica	X																				Annual
Avaliação oftalmológica	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Biannual
Avaliação auditiva		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Biannual
Hormonas tiroideias		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Annual
Controlo odontológico																					Annual
Avaliação neurológica	X																				Annual
Hemograma		X																			Annual
Diagnóstico de doença celíaca				X																	Ao menos uma vez na vida
Coluna vertebral					X																
Vigilância osteoarticular																			X	X	Annual
Avaliação de transtornos do sono																				X	Annual

## **Conclusão**

Com a elaboração deste trabalho foi possível constatar a complexidade da trissomia 21 assim como das diversas patologias a ela associadas.

Foi possível salientar a importância do farmacêutico na abordagem multidisciplinar a esta doença, onde lhe é permitido exercer as suas competências através de atividades inerentes aos cuidados farmacêuticos, das quais se destacam: a indicação farmacêutica, o seguimento farmacoterapêutico e a educação para a saúde. Devido à relação de proximidade entre o doente e o farmacêutico, este contribui satisfatoriamente para a melhoria da qualidade de vida dos indivíduos com trissomia 21.

Contudo, foi evidente a dificuldade em fazer a ponte entre a doença e o papel do farmacêutico dado que a bibliografia que relaciona ambos é escassa, logo torna-se premente a realização de mais investigação nesta área.

## Bibliografia

Agarwal, A. *et al.* (2013). Commercial landscape of noninvasive prenatal testing in the United States, *Prenatal Diagnosis*, 33, pp.521-531.

Alpera, R.; Morata, J.; López, M. (2012). Alteraciones endocrinológicas en el síndrome de Down, *Revista Española de Pediatría*, 68(6), pp.440-444.

Alves, R.; Ferrando, J. (2011). Alopecia areata and Down's Syndrome, *Revista Médica Internacional sobre el Síndrome de Down*, 15(3), pp.34-36.

Andrés, M.; Fernández, B.; Fernández-Delgado, R. (2012). Alteraciones hematológicas en las personas com síndrome de Down, *Revista Española de Pediatría*, 68(6), pp. 421-423.

Associação Nacional das Farmácias (2008). Trissomia 21 a vida num cromossoma. [Em linha]. Disponível em <[http://www.anf.pt/index2.php?option=com\\_content&do\\_pdf=1&id=400](http://www.anf.pt/index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=400) > [Consultado em 30/05/2014].

Associação Portuguesa dos Nutricionistas. (2014). Alimentação na Doença Celíaca. [Em linha]. Disponível em <[http://www.apn.org.pt/xFiles/scContentDeployer\\_pt/docs/Doc1912.pdf](http://www.apn.org.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc1912.pdf)> [Consultado em 10/07/2014].

Atienza, E.; Silvestre-Rangil, J.; Donat, F. (2012) Alteraciones odonto-estomatológicas en el niño com síndrome de Down, *Revista Española de Pediatría*, 68(6), pp.434-439.

Badiu, C. *et al.* (2010). Autoimmunity puzzle in Down syndrome. [Em linha]. Disponível em <<http://www.down-syndrome.org/case-studies/2138/> > [Consultado em 10/07/2014].

Barco, D.; Giménez-Arnau, A. (2008). Xerosis: una disfunción de la barrera epidérmica, *Actas Dermo-Sifilográficas*, 99, pp. 671-682.

Barreto-Filho, J.; Jesus, E. (2010). Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono e Risco Cardiovascular, *Revista Factores de Risco*, 17, pp. 20-26.

Barros, L.; Rodrigues, A. (2013) Perfil Socioeconômico e Farmacopatológico do Indivíduo com Síndrome de Down, *Estudos*, 40(2), pp.187-197.

Binns, V.; Hsu, N. (2002). Prenatal Diagnosis. In: Encyclopedia of Life Sciences. Macmillan Publishers Ltd, Nature Publishing Group.

Blundell, D. (2000). Dermatitise seborreica Protocolo de actuación, *Revista Profesional*, 14 (03), pp.80-87 (1).

Blundell, D. (2000). Alopecia Protocolo de actuación, *Farmacia Profesional*, 14(5), pp. 90-96 (2).

Breia, P. *et al.* (2014). Adults with Down Syndrome: Characterization of a Portuguese Sample, *Acta Médica Portuguesa*, 27(3), pp.357-363.

Bull, M. *et al.* (2011) Clinical Report – Health Supervision for Children With Down Syndrome, *Pediatrics*, 128 (2), pp. 393-406.

Calvo, M.; Moreno,N.; Sagredo,C. (2013). Recomendaciones de cuidados en salud de personas com síndrome de Down: 0 a 18 años, *Revista Médica de Chile*,141 (1), pp. 80-89.

Canal down21.org. [Em linha]. Disponível em < [http://www.down21.org/web\\_n/index.php](http://www.down21.org/web_n/index.php) > [Consultado em 10/07/2014].

Cano, M. *et al.* (2011). The skin and its manifestations in the clinical history of children with Down's syndrome, *Revista Médica Internacional sobre el Síndrome de Down*, 15(2), pp.23-25.

Cerqueira, R. *et al.* (2010). Celiac disease in Portuguese children and adults with Down syndrome, *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 22(7), pp. 868-871.

Charleton, P.; Dennis,J.; Marder, E. (2010) Medical management of children with Down syndrome, *Paediatrics and Child Health*, 20 (7), pp. 331-337.

Chinzon, D. *et al.* (2003). Refluxo Gastroesofágico: diagnóstico e tratamento. [Em linha]. Disponível em < [http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto\\_diretrizes/084.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/084.pdf) > [Consultado em 05/07/2014].

Conselho Nacional da Qualidade. (2009). *Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF2009)*, Portugal, Ordem dos Farmacêuticos.

Costa, L. *et al.* (2006). Atenção Farmacêutica para Portadores de Cuidados Especiais, *Revista Eletrônica de Farmácia*, 3 (2 – Suplemento), pp. 19-21.

Damjanov, I. (2006). Genetic and Development Diseases In: Damjanov, I. (Ed.). *Pathology for the Health Professions*. 3ª edição. Elsevier Saunders, pp. 97-120.

Danés, F. (2012). Specific aspects of ageing in Down's syndrome. *International Medical Review on Down's Syndrome*, 16 (1), pp. 3-10.

Direcção- Geral da Saúde. (2012). Norma nº039/2011 de 30/09/2011, atualizada a 26/12/2012. [Em linha]. Disponível em < <http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0392011-de-30092011-atualizada-a-26122012.aspx> > [Consultado em 20/07/2014].

Direcção- Geral da Saúde. (2013). Norma nº023/2011 de 19/09/2011, atualizada a 21/05/2013. [Em linha]. Disponível em < <http://www.dgs.pt/?cr=21166> >. [Consultado em 20/06/2014].

Direcção- Geral da Saúde. (2014). Orientação nº 016/2014 de 24/09/2014. [Em linha]. Disponível em <<http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0162014-de-24092014.aspx>> [Consultado em 25/06/2015].

Direcção- Geral da Saúde. (2015). Norma nº 011/2015 de 23/06/2015. [Em linha]. Disponível em <<http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0112015-de-23062015.aspx>>. [Consultado em 25/06/2015] (1).

Direcção- Geral da Saúde. (2015). Norma nº 012/2015 de 23/06/2015. [Em linha]. Disponível em <<http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0122015-de-23062015.aspx>>. [Consultado em 25/06/2015] (2).

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, Ministerio de Sanidad y Consumo. (2001). Consenso sobre Atención Farmacéutica, *Ars Pharmaceutica*, 42 (3-4), pp. 221-241.

Esbensen, A. (2011). La salud en el envejecimiento y el final de la vida de los adultos com síndrome de down. *Síndrome de Down: Vida adulta*, 8. [Em linha]. Disponível em < <http://www.down21.org/revistaadultos/revista8/problemas-salud.asp>>. [Consultado em 06/09/2014].

Flórez, J. (2013). Infecciones respiratorias en niños com síndrome de Down, *Revista Síndrome de Down*, 30, pp. 130-142.

Fundación Síndrome de Down de Cantabria. (2005). Pruebas diagnósticas prenatales en el síndrome de Down, *Revista Síndrome de Down*, 22, pp. 149-154.

Gaspar, L. (2013). Trissomia 21- O ponto de vista médico. [Em linha]. Disponível em < <http://www.apatris21.org/docs/general/a202.pdf>>. [Consultado em 22/06/2015].

Goday-Arno, A. *et al.* (2009). Hyperthyroidism in a Population with Down Syndrome, *Clinical Endocrinology*, 71 (1), pp.110-114.

Gómez, F.; Lucea, J. (2012) Cardiopatías congénitas en niños con síndrome de Down, *Revista Española de Pediatría*, 68 (6), pp.415-420.

González, J.; Fernández, F. (2010). Protocolo de Dermatitis Atópico, *Farmacêuticos Comunitários*, 2(3), pp. 116-121.

Grupo das Boas Práticas de Farmácia, Grupo do Guincho. (2006). Linhas de Orientação: Indicação Farmacêutica. [Em linha]. Disponível em < [http://ofporto.org/upload/documentos/354791-Ind\\_Farmaceutica.pdf](http://ofporto.org/upload/documentos/354791-Ind_Farmaceutica.pdf) > [Consultado em 01/09/2014].

Gupta,N.; Kabra, M. (2013). Diagnosis and Management of Down Syndrome, *Indian Journal of Pediatrics*, 81(6), pp. 560-567.

Haricharan, R.; Georgeson, K. (2008). Hirschsprung disease, *Seminars in Pediatric Surgery*, 17, pp. 266-275.

Hernandéz, D.; Castro, M.; Dáder, M. (2009). *Método Dáder. Manual de Seguimento Farmacoterapêutico*, Lisboa, Edições Universitárias Lusófonas.

Ivama, A. *et al.* (2002). *Atenção farmacêutica no Brasil: trilhando caminhos: relatório 2011-2002*. Brasília, Organização Pan-Americana da Saúde.

Jiang, K. (2013) Competition intensifies over market for DNA-based prenatal tests, *Nature Medicine*, 19, pp. 381.

Kerins, G. *et al.* (2008). Medical conditions and medication use in adults with Down syndrome: A descriptive analysis, *Down Syndrome Research and Practice*, 12(2), pp. 141-147.

Kingsbery, M. (2014) Keratosis Palmaris et Plantaris. . [Em linha]. Disponível em < <http://emedicine.medscape.com/article/1108406-overview> > [Consultado em 15/05/2015].

Leshin, L. (2001). Dermatologic Disorders in Down Syndrome. [Em linha]. Disponível em <http://www.ds-health.com/derm.htm> > [Consultado em 20/09/2014].

Lott, I. (2012). Antioxidants in Down syndrome, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1822, pp. 657-663.

Macchini, F. *et al.* (2011). Treating acid reflux disease in patients with Down syndrome: pharmacological and physiological approaches. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 4, pp.19-22.

Macho, V. *et al.* (2008). Alterações craniofaciais e particularidades orais na trissomia 21, *Acta Pediátrica Portuguesa*, 39 (5), pp. 190-194.

Marder, L. (2013). Gastrointestinal Problems in Children. [Em linha]. Disponível em < [http://www.downs-syndrome.org.uk/images/documents/1072/4\\_Gastrointestinal\\_Problems\\_in\\_Children.pdf](http://www.downs-syndrome.org.uk/images/documents/1072/4_Gastrointestinal_Problems_in_Children.pdf) > [Consultado em 20/06/2014].

Martínez, J. *et al.* (2011). Programa Español de Salud para Personas com Síndrome de DOWN. Espanha, DOWN España.

McDowell, K.; Craven, D. (2011). Pulmonary Complications of Down Syndrome during Childhood, *The Journal of Pediatrics*, 158 (2), pp. 319-325.

Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. (2012). *Directrizes de atenção à pessoa com Síndrome de Down*, Brasília, Ministério da Saúde.

National Down Syndrome Society. [Em linha]. Disponível em < <http://www.ndss.org/> > [Consultado em 10/04/2014].

Norton, R.; Penna, F. (2000). Refluxo gastroesofágico. *Jornal de Pediatria*, 72(2), pp.218-224.

Ordem dos Farmacêuticos. (2014). Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. [Em linha]. Disponível em < [http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES\\_INFORMACAO/NORMATIVO/NACIONAL/CodigoDeontologico\\_OF.pdf](http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES_INFORMACAO/NORMATIVO/NACIONAL/CodigoDeontologico_OF.pdf) > [Consultado em 02/09/2014].

Paço, J. (2010). *Otitis na prática clínica: Guia de diagnóstico e tratamento*. Portugal, Círculo Médico.

Palha, M. (2014). Trissomia 21. [Em linha]. Disponível em < [http://www.diferencas.net/wp-content/uploads/trissomia\\_21.pdf](http://www.diferencas.net/wp-content/uploads/trissomia_21.pdf) > [Consultado em 30/05/2014].

Prontuário Terapêutico. [Em linha]. Disponível em < <https://www.infarmed.pt/prontuario/index.php> > [Consultado em 04.07.2014].

Regateiro, F. (2007). Manual de Genética Médica. Coimbra, Imprensa da Universidade de Coimbra.

Roizen, N. (2005). Terapias complementarias y alternativas para el síndrome de Down, *Revista Síndrome de Down*, 22, pp.93-105.

Ruparelia, A. *et al.* (2010). Down syndrome and the molecular pathogenesis resulting from trisomy of human chromosome 21, *Journal of Biomedical Research*, 24 (2), pp. 87-99.

Sacks, B.; Buckley, F. (1998). Multi-nutrient formulas and other substances as therapies for Down Syndrome: an overview, *Down Syndrome News & Update*, 1(2), pp.70-83.

Sillence, K. (2013). Non-invasive Screening Tools for Down's Syndrome: A Review, *Diagnostics*, 3, pp. 291-314.

Silva, D.; Santos, J.; Martins, C. (2006). Avaliação da Composição Corporal em Adultos com Síndrome de Down, *Arquivos de Medicina*, 20(4), pp. 103-110.

Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia.(2012). Doença de Refluxo Gastro-esofágico – Normas de orientação clínica. [Em linha]. Disponível em [http://www.spg.pt/wp-content/uploads/2013/02/nocs\\_drge\\_final\\_2.pdf](http://www.spg.pt/wp-content/uploads/2013/02/nocs_drge_final_2.pdf) > [Consultado em 04.07.2014].

The Internet Pathology Laboratory for Medical Education – Mercer University of Medicine. (2014). Prenatal Diagnosis. [Em linha]. Disponível em < <http://library.med.utah.edu/WebPath/TUTORIAL/PRENATAL/PRENATAL.html> > [Consultado em 11/06/2014].

Twiss, P. *et al.* (2014). Non-invasive prenatal testing for Down syndrome, *Seminars in Fetal Neonatal Medicine*, 19, pp. 9-14.

Wald, N. *et al* (2003). First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS), *Journal of medical Screening*, 10(2), pp. 1-86.

Zamora, A.; Cánovas, C. (2012). Trastornos ortopédicos en niños com síndrome de Down, *Revista Española de Pediatría*, 68 (6), pp. 424-428.