

USO DE VARFARINA EM PEDIATRIA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E FARMACOLÓGICAS

Use of warfarin in Pediatrics: clinical and pharmacological characteristics

Bruna Bergmann Santos^{a,*}, Isabela Heineck^a, Giovanna Webster Negretto^b

RESUMO

Objetivo: Descrever como as crianças respondem à anticoagulação oral com varfarina, verificando a influência da idade, da condição clínica, da via de administração da varfarina e do uso de Nutrição Parenteral Total (NPT), e apresentar a presença de fatores de risco para eventos tromboembólicos (TE).

Métodos: Estudo transversal retrospectivo com pacientes ≤ 18 anos que iniciaram o uso da varfarina em um hospital universitário. Os pacientes foram divididos conforme condição clínica, idade, forma de administração do medicamento e uso de NPT. Foram utilizados os dados dos prontuários dos pacientes, considerando os fatores de risco para TE já descritos na literatura, o tempo e a dose necessária para atingir a primeira Razão Normalizada Internacional (INR) no alvo e eventos adversos nesse período. No período posterior ao alcance de INR, foi verificada a manutenção da anticoagulação, por meio da dose prescrita e dos exames de INR.

Resultados: Vinte e nove pacientes foram incluídos no estudo. O principal fator de risco para TE foi o uso de cateter venoso central, em 89,6% dos pacientes. Os pacientes com síndrome do intestino curto e em uso de NPT necessitaram de doses significativamente maiores ($p \leq 0,05$) para atingir e manter a INR no alvo. Os pacientes com ≤ 1 ano levaram mais tempo e necessitaram de uma dose maior para anticoagular e para manter o INR no alvo que os pacientes mais velhos. A mediana de exames de INR abaixo do alvo foi de 48,2% nos grupos estudados.

Conclusões: A complexidade da terapia anticoagulante reforça a necessidade da elaboração de protocolos que orientem a prática clínica.

Palavras-chave: Varfarina; Crianças; Trombose; Anticoagulante.

ABSTRACT

Objective: To describe how children respond to oral anticoagulation with warfarin, verifying the influence of age, clinical condition, route of administration of warfarin and use of total parenteral nutrition (TPN), as well as to describe risk factors for the occurrence of thrombotic events (TE) in childhood.

Methods: A retrospective descriptive study including all patients ≤ 18 years old for whom warfarin was prescribed in a university hospital. Patients were divided according to clinical condition, age, route of medication administration and use of TPN. Data was collected from the patients' medical records and the analysis considered the risk factors for TE already described in the literature, the time and the dose required in order to reach the first International Normalized Ratio (INR) in the target and the adverse events in this period. After reaching the INR, the maintenance of anticoagulation was verified by the prescribed dose and INR tests.

Results: Twenty-nine patients were included in the study. The major risk factor for TE was the use of a central venous catheter in 89.6% of the patients. Patients with short bowel syndrome and total parenteral nutrition required significantly higher doses ($p \leq 0.05$) to achieve and maintain the INR in the target. Patients ≤ 1 year old needed longer periods and required an increased dose of anticoagulation and maintenance than older patients. The mean number of INR examinations below the target was 48.2% in the groups studied.

Conclusions: The observed complexity of anticoagulant therapy reinforces the need to develop protocols that guide clinical practice.

Keywords: Warfarin; Children; Thrombosis; Anticoagulants.

*Autor correspondente. E-mail: brunabergmannsantos@yahoo.com.br (B.B. Santos).

^aUniversidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

^bHospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

Recebido em 5 de setembro de 2016; aprovado em 6 de fevereiro de 2017; disponível on-line em 12 de setembro de 2017.

INTRODUÇÃO

A varfarina é o anticoagulante oral mais utilizado na pediatria. Seu uso vem se tornando cada vez mais frequente em consequência do aumento de eventos tromboembólicos (*thrombotic events* – TE) nessa população, em razão do aumento da sobrevivência de crianças com doenças graves.¹ Tais eventos são subnotificados em crianças, além de ocorrerem com menor frequência do que em adultos por causa de mecanismos fisiológicos protetores, tais como a menor capacidade na geração de trombina, a maior capacidade da alfa2-macroglobulina de inibir a trombina e o maior potencial antitrombótico da parede do vaso sanguíneo.^{1,2} Mais de 90% desses eventos estão associados a algum fator de risco¹ e são mais comuns em crianças com doenças graves, como o câncer e a síndrome do intestino curto (SIC). Essas doenças acarretam, na maioria das vezes, o uso prolongado de cateter venoso central (CVC) para administração de nutrição parenteral total (NPT), quimioterapia ou terapia com antimicrobianos.³⁻⁵ Além disso, sabe-se que pacientes oncológicos apresentam outros fatores predisponentes a tromboembolismos, tais como o próprio tumor, a imobilização e a necessidade de cirurgias.⁶

O uso da varfarina em crianças aponta muitas peculiaridades. Durante o crescimento das crianças ocorrem diversas mudanças no sistema hemostático, tornando a dose e o manejo dependente da idade.⁷ Nessa população há, com mais frequência, intercorrências clínicas, alterações na dieta, uso de medicamentos que possuem interações com a varfarina relatadas na literatura e necessidade de derivação farmacêutica por meio de comprimidos, dada a indisponibilidade de forma farmacêutica e doses adequadas à faixa etária. Todos esses fatores dificultam o manejo da anticoagulação e implicam a necessidade de mais monitoramento.^{1,8,9} O teste mais comum usado para o monitoramento da terapia com a varfarina é o tempo de protrombina (TP), reportado por intermédio da Razão Normalizada Internacional (*International Normalized Ratio* – INR).

A varfarina é considerada um medicamento potencialmente perigoso pelo Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (ISMP). Entre as suas características, estão a ampla variabilidade dose-resposta, a janela terapêutica estreita e o alto risco de eventos adversos como sangramento.¹⁰ Por conta da escassez de dados e da ausência de estudos clínicos e recomendações sobre o uso de varfarina em crianças, há extrapolação de dados provenientes de ensaios clínicos realizados em adultos, ainda que existam diferenças hemostáticas entre a população adulta e a pediátrica.^{8,11}

Nesse contexto, o presente estudo tem por objetivos descrever características da utilização de varfarina em pediatria e obter informações a respeito da forma como fatores tais quais idade, condição clínica, via de administração da varfarina e uso

de NPT podem influenciar na resposta ao tratamento, bem como descrever a presença de fatores de risco para tromboembolismos.

MÉTODO

O estudo seguiu o modelo transversal e foi realizado em um hospital universitário de Porto Alegre, com aprovação do Comitê de Ética sob o parecer nº 1.438.563. Os pacientes foram selecionados mediante o banco de dados de Acompanhamento Farmacêutico da Seção de Farmácia Clínica do Serviço de Farmácia referente ao período de janeiro de 2014 a setembro de 2015. Foram incluídos no estudo todos os pacientes pediátricos (0 a 18 anos) que estiveram internados nas unidades de internação pediátrica do hospital e que iniciaram o uso da varfarina nesse período. Foram excluídos aqueles com uso do medicamento por tempo insuficiente para obtenção de dados do processo de anticoagulação (<1 semana) e falha terapêutica (não anticoagulação). As prescrições médicas, os resultados de exames, os registros das internações hospitalares e de consultas ambulatoriais correspondentes ao período do estudo foram acessados de forma retrospectiva, por meio do prontuário eletrônico.

Os dados foram coletados utilizando formulário próprio de coleta de dados. Pesquisaram-se fatores de risco para TE já estudados na literatura, tais como: presença de CVC, uso de NPT, sepse, cirurgias, trombofilia, câncer, entre outros.^{12,13} A primeira parte da coleta correspondeu ao dia da primeira dose de varfarina até o momento em que o paciente atingiu a primeira INR no alvo, classificando-o como anticoagulado. A INR-alvo considerada no estudo foi de 2,5, e a faixa terapêutica, entre 2 e 3, conforme indica a literatura e de acordo com o objetivo da equipe médica para os pacientes estudados.⁸ Nesse período foram avaliados: o tempo (em dias) necessário para anticoagular, a dose de anticoagulação, o uso concomitante de outros anticoagulantes, a ocorrência de INRs alteradas (>4), a ocorrência de sangramento e os medicamentos fixos prescritos. Com base nos dados sobre os medicamentos de uso fixo contidos nas prescrições médicas, foram identificadas as interações medicamentosas potenciais graves e com boa documentação (boa evidência de ocorrência, proveniente de estudos bem controlados ou de múltiplos relatos de casos), com auxílio do *software* Drug-Reax (Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, Estados Unidos). A segunda etapa correspondeu ao período pós-anticoagulação até o fim do período do estudo, em que foram verificados todos os valores de INR e dose (mg/kg) para determinar a permanência da INR na faixa terapêutica (*Target Therapeutic Range* – TTR) e a dose de manutenção do tratamento.¹⁴

Para a organização dos dados, foi desenvolvido um banco de dados informatizado Excel versão 2010. Os dados foram

analisados no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 18.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, Estados Unidos). Foi utilizada estatística descritiva com frequências absolutas e medianas e intervalo interquartil. Tendo em vista o número de pacientes e a distribuição dos dados, para a comparação entre os grupos, utilizaram-se os testes não paramétricos de Kruskal-Wallis e U de Mann-Whitney. Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados significativos.

RESULTADOS

Trinta e dois pacientes (54,8% do sexo masculino) com idade entre 1 mês e 18 anos iniciaram o uso de varfarina no período estudado. Foram excluídos do estudo três pacientes, dois em razão de uso por tempo insuficiente para obter dados do processo de anticoagulação e um por falha terapêutica. Dos 29 restantes, dois pacientes receberam dois cursos de varfarina por causa de um novo TE, resultando, assim, em um total de 31 cursos de varfarina.

Todos os cursos de varfarina (31) foram prescritos para profilaxia secundária a tromboembolismo venoso (TEV), cuja ocorrência foi de 64,5% na rede venosa superior, 6,5% na rede venosa superior e inferior, 6,5% na veia porta, 12,9% no SNC e 9,7% em outros sítios.

O Gráfico 1 traz os fatores de risco observados nos 29 pacientes quando desenvolveram evento tromboótico. O fator de risco mais presente foi o uso de CVC, encontrado em 89,6% dos pacientes, seguido por NPT (37,9%), câncer (34,5%), sepse (20,7%), cardiopatia (3,4%) e outros fatores de risco, como cirurgia e infecções (17,2%). Em 12 pacientes foi investigada a presença de trombofilias, dos quais quatro (13,8%) apresentaram pelo menos uma trombofilia: três tiveram deficiência

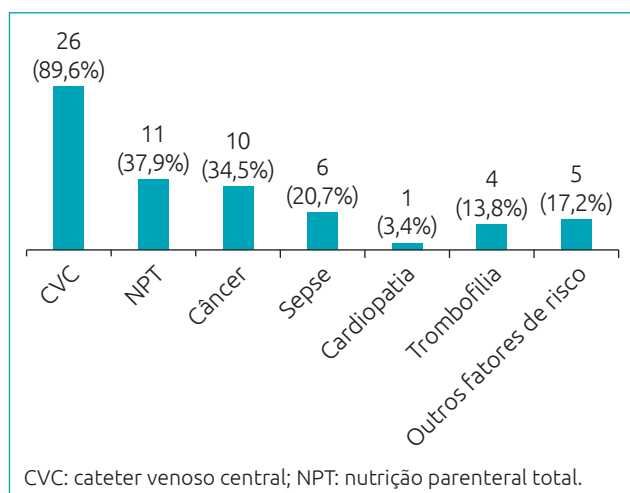


Gráfico 1 Presença de cada fator de risco para eventos tromboembólicos nos pacientes do estudo.

na proteína da coagulação S (antígeno livre), uma mutação no fator V Leiden, e o outro presença de anticardiolipina imunoglobulina G (IgG) e imunoglobulina M (IgM). Foram observadas três recorrências de trombose, sendo uma na vigência do anti-coagulante e duas sem o uso da varfarina.

A Tabela 1 contém os dados dos 31 cursos do medicamento agrupados, considerando os fatores que poderiam interferir no processo de anticoagulação: condição clínica (câncer, SIC e outras comorbidades), idade, via de administração do medicamento e uso de NPT. São apresentados o número de cursos de varfarina, a idade e o tempo de tratamento para cada grupo, expressos em mediana e intervalo interquartil. Não foram constatadas diferenças significativas entre os grupos em relação a essas características. A Tabela 2 traz os dados do processo de anticoagulação. Os pacientes mais jovens (≤ 1 ano) necessitaram de uma dose maior para anticoagular (mediana: 0,30 mg/kg; intervalo interquartil: 0,10–0,40 mg/kg) quando comparados aos demais grupos. Além disso, nos lactentes ≤ 1 ano, a dose inicialmente prescrita foi significativamente maior do que para os demais ($p=0,017$). Pacientes com SIC necessitaram de doses iniciais de varfarina (mediana: 0,40 mg/kg; intervalo interquartil: 0,30–0,40 mg/kg) e doses para anticoagular (0,40 mg/kg; 0,40–0,43 mg/kg)

Tabela 1 Características gerais dos 29 pacientes e 31 cursos estudados, expressos em mediana e intervalo interquartil.

Grupos	Número de cursos de varfarina*	Idade (anos)	Meses de tratamento**
Condição clínica			
Câncer	12	10,0 (8,0–15,0)	4,7 (2,1–6,6)
SIC	5	0,5 (0,3–8,5)	7,2 (4,1–15,8)
Outros	14	0,8 (0,2–1,3)	3,2 (2,3–4,5)
Idade (anos)			
≤ 1	15	0,25 (0,17–0,83)	3,6 (2,5–5,6)
$>1 \leq 6$	5	5,0 (2,5–5,5)	3,1 (1,8–8,2)
$>6 \leq 13$	6	9,5 (8,0–10,5)	4,6 (1,6–9,5)
$>13 \leq 18$	5	15,0 (14,5–16,5)	6,7 (3,0–16,6)
Administração			
Via oral	20	8,0 (2,3–13,5)	4,3 (2,5–7,1)
Via sonda	11	0,3 (0,2–0,7)	3,7 (2,5–5,6)
Uso de NPT			
Sim	11	0,83 (0,3–8,0)	3,6 (2,0–7,2)
Não	20	4,0 (0,5–13,0)	4,0 (2,4–6,1)

**Quatro pacientes continuaram o uso após o fim do período do estudo. SIC: síndrome do intestino curto; NPT: nutrição parenteral total.

significativamente maiores do que os pacientes que apresentavam outras condições ($p=0,019$ e $p=0,025$, respectivamente). Da mesma maneira, o uso de NPT associou-se à dose inicial (mediana 0,40 mg/kg; intervalo interquartil: 0,20–0,40 mg/kg) e à dose para anticoagular (0,40 mg/kg; 0,33–0,45) significativamente maiores do que a outras formas de nutrição ($p=0,003$ e $p=0,002$, respectivamente). Os pacientes em uso de NPT e que usavam a via de administração oral apresentaram a maior média de tempo para anticoagular, porém as diferenças observadas quanto ao tempo não foram significativas.

Durante o período de anticoagulação, em 7 (22,6%) dos cursos, os pacientes apresentaram INR>4, e um desses pacientes teve sangramento intestinal. Nesse período, em 29 cursos de varfarina, os pacientes fizeram uso concomitante de heparina não fracionada (HNF) e/ou heparina de baixo peso molecular

Tabela 2 Dados do processo de anticoagulação para cada grupo estudado, expressos em mediana e intervalo interquartil. Total avaliado: 31 cursos em 29 pacientes.

Grupos	Dose de ACO (mg/kg)	Dias para ACO	Dose inicial (mg/kg)
Condição clínica			
Câncer	0,14 (0,08–0,2)	6,5 (5,0–21,8)	0,11 (0,09–0,20)
SIC	0,40 (0,40–0,43)*	4,0 (3,5–22,5)	0,40 (0,30–0,40)*
Outros	0,18 (0,10–0,40)	9,0 (4,3–13,5)	0,20 (0,10–0,40)
Idade (anos)			
≤1	0,30 (0,10–0,40)	9,0 (4,0–15,0)	0,20 (0,10–0,40)*
>1≤6	0,18 (0,15–0,40)	9,0 (3,0–16,0)	0,18 (0,14–0,40)
>6≤13	0,22 (0,06–0,40)	9,5 (3,5–19,8)	0,20 (0,12–0,20)
>13≤18	0,10 (0,08–0,13)	6,0 (5,0–16,0)	0,09 (0,07–0,10)
Administração			
Via oral	0,20 (0,10–0,40)	10,0 (5,0–16,5)	0,18 (0,10–0,36)
Via sonda	0,19 (0,09–0,40)	5,0 (2,0–10,8)	0,20 (0,10–0,4)
Uso de NPT			
Sim	0,40 (0,33–0,45)*	11,0 (4,0–30,0)	0,40 (0,20–0,40)*
Não	0,15 (0,09–0,22)	6,0 (3,5–13,0)	0,14 (0,10–0,20)

SIC: síndrome do intestino curto; NPT: nutrição parenteral total; ACO: anticoagulação; *Teste de Kruskal-Wallis e U de Mann-Whitney ($p\leq 0,05$).

(HBPM). Destes, em 18 cursos a heparina foi utilizada até a anticoagulação.

A Tabela 3 refere-se aos dados após a anticoagulação e mostra quanto tempo os pacientes permanecem anticoagulados. Dois cursos de varfarina foram excluídos dessa análise em função da suspensão do uso do medicamento logo após a anticoagulação, um por causa do fim do tratamento de três meses e outro para a realização de um procedimento cirúrgico, não retomando o uso até o fim do estudo, sendo analisados, portanto, 29 cursos de varfarina.

Os pacientes com SIC foram os que tiveram o TTR maior (mediana: 41,9%; intervalo interquartil: 21,0–48,3%) quando comparados aos pacientes com câncer (21,7%; 13,6–32,0%) e com outras condições (34,2%; 21,6–39,4%). Os pacientes de menor idade (mediana: 31,9%; intervalo interquartil: 18,9–43,2%) tiveram mais INRs na faixa terapêutica do que os grupos de maior idade (23,4%; 12,2–36,6%). O mesmo foi observado para os pacientes que faziam a administração do medicamento via sonda nasoesférica (mediana: 34,2%; intervalo interquartil: 19,2–44,8%) comparados à administração via oral (25%; 17,4–37,5%) e também com os que usavam NPT (34,9%; 23,5–43,6%) e os que não usavam (25,0%; 14,8–37,0%). A mediana de exames de INR abaixo do alvo foi de 48,2% nos grupos estudados. Em todos os grupos, os pacientes apresentaram mais INRs abaixo do alvo do que acima ou na faixa terapêutica.

Os pacientes com SIC necessitaram de uma dose maior de varfarina para manter o INR no alvo (mediana: 0,23 mg/kg; intervalo interquartil: 0,22–0,38 mg/kg) do que os pacientes com câncer (0,09 mg/kg; 0,05–0,13 mg/kg) e com outras condições (0,18 mg/kg; 0,09–0,35 mg/kg), sendo a diferença significativa ($p=0,007$). Os pacientes mais jovens (≤ 1 ano) também precisaram de uma dose significativamente maior ($p=0,044$) de varfarina (mediana: 0,23 mg/kg; intervalo interquartil: 0,12–0,35 mg/kg) em relação aos mais velhos (0,10 mg/kg; 0,06–0,12 mg/kg). A administração do medicamento via sonda nasoesférica e o uso de NPT associaram-se à dose maior de manutenção do anticoagulante [(0,20 mg/kg; 0,10–0,35 mg/kg) e (0,23 mg/kg; 0,17–0,36 mg/kg), respectivamente] em comparação com a administração via oral e sem uso de NPT [(0,11 mg/kg; 0,08–0,30 mg/kg) e (0,10 mg/kg; 0,08–0,80 mg/kg), respectivamente]. A diferença de dose observada entre os grupos que usaram ou não NPT também foi estatisticamente significativa nesse período pós-anticoagulação ($p=0,024$).

A literatura científica classifica as interações medicamentosas conforme a gravidade e o tipo de documentação.¹⁵ Foram encontradas no período de anticoagulação 69 interações medicamentosas potenciais envolvendo a varfarina, sendo essas interações consideradas graves e com boa documentação. Entre os medicamentos mais prescritos que poderiam apresentar

interações medicamentosas, é possível citar os medicamentos sulfametoxazol + trimetoprima (18,8%), fluconazol (17,4%) e metronidazol (14,5%), conforme Tabela 4.

DISCUSSÃO

Todos os pacientes apresentaram pelo menos um fator de risco associado ao TEV. Os fatores de risco mais encontrados no estudo foram o uso de CVC, câncer e o uso de NPT. O uso de CVC foi o fator mais frequente, como no estudo de Van Ommen et al. em neonatos (94%).¹³ A frequência de TEV relacionado a cateter observada na revisão sistemática de Vidal et al., que incluiu 3.128 pacientes com idade <18 anos, foi de 0,20 (IC95% 0,16–0,24).³ Andrew et al. verificaram que mais de 50% dos TEV em crianças que ocorreram na rede venosa superior foram em consequência do uso de CVC,¹² o que chama atenção quanto à localização dos TEV em nosso estudo, no qual mais da metade dos pacientes apresentou trombose na rede venosa superior. Os mecanismos que podem explicar o TEV relacionado ao CVC incluem desde lesões à parede do vaso pelo próprio CVC ou pela infusão de substâncias como

NPT e quimioterapia por intermédio do cateter, bloqueio do fluxo sanguíneo até o material que compõe o cateter.^{3,16}

De acordo com a literatura, o risco de TEV em crianças com câncer é de 1,52 para cada 1.000 crianças, enquanto em crianças sem essa condição clínica o risco está reduzido a 0,06/1.000.¹⁷ Os fatores que contribuem para o risco aumentado de TEV em pacientes com câncer incluem alterações no sistema hemostático em consequência do tumor, imobilização, necessidade de cirurgias frequentes, tratamento quimioterápico (muitas vezes pró-trombótico), infecções secundárias à imunossupressão, bem como a necessidade frequente de CVC por esses pacientes.⁶

Adicionalmente aos riscos relacionados ao uso de CVC, a mistura intravenosa da NPT pode levar a um estado de hipercoagulabilidade por ativação de fatores pró-anticoagulantes.¹⁸ Em consequência, a proporção de TEV relacionado a CVC em crianças com câncer (50%)⁶ é menor do que em crianças em uso de NPT (75%).¹⁹ A utilização profilática de varfarina nesses pacientes tem levado à redução do número de eventos.²⁰

Cabe ressaltar que o efeito da varfarina nos primeiros dias de tratamento pode não corresponder ao seu nível plasmático, uma vez que esse efeito está ligado ao tempo necessário para

Tabela 3 Dados do monitoramento da terapia com varfarina (31 cursos em 29 pacientes), reportado por meio de TTR¹⁴, dose média de manutenção e número de pedidos de exame por mês, expressos em mediana e intervalo interquartil.

Grupos	TTR %	INRs acima do alvo (%)	INRs abaixo do alvo (%)	Dose média de manutenção	Número médio de pedidos de TPs/mês
Condição clínica					
Câncer	21,7 (13,6–32,0)	20,6 (14,3–32,3)	56,4 (46,4–66,4)	0,09 (0,5–0,13)	8,7 (5,5–14,1)
SIC	41,9 (21,0–48,3)	26,7 (23,8–28,1)	32,3 (25,0–53,6)	0,23 (0,22–0,38)*	5,1 (3,9–7,3)
Outros	34,2 (21,6–39,4)	19,8 (14,2–29,8)	46,4 (29,4–59,1)	0,18 (0,09–0,35)	9,8 (4,7–21,7)
Idade (anos)					
≤1	31,9 (18,9–43,2)	25,8 (18,0–29,5)	45,5 (24,1–58,7)	0,23 (0,12–0,35)*	9,14 (4,17–20,4)
>1≤6	25,0 (22,3–38,8)	18,8 (6,3–28,0)	53,3 (45,0–61,3)	0,17 (0,08–0,35)	6,8 (5,4–20,5)
>6≤13	26,7 (13,8–36,3)	22,7 (16,8–34,1)	50,5 (32,5–66,7)	0,09 (0,05–0,19)	8,0 (5,4–14,2)
>13≤18	23,4 (12,2–36,6)	22,6 (8,6–31,3)	59,4 (32,2–76,6)	0,10 (0,06–0,12)	5,3 (2,5–11,5)
Via de administração de medicamento					
Via oral	25,0 (17,4–37,5)	21,7 (13,3–29,2)	53,3 (43,8–64,2)	0,11 (0,08–0,3)	6,42 (4,4–12,1)
Via sonda	34,2 (19,2–44,8)	26,3 (18,1–29,3)	42,8 (24,4–51,6)	0,2 (0,1–0,35)	10,6 (4,8–20,6)
Uso de NPT					
Sim	34,9 (23,5–43,6)	26,8 (20,8–30,8)	36,7 (28,0–50,0)	0,23(0,17–0,36)*	5,1 (3,7–7,5)
Não	25,0 (14,8–37,0)	18,8 (13,0–29,0)	53,3 (45,8–64,2)	0,10 (0,08–0,8)	10,8 (5,7–19,2)

*Teste de Kruskal-Wallis e U de Mann-Whitney ($p \leq 0,05$). Dois pacientes não tiveram o monitoramento da anticoagulação por causa da suspensão do medicamento logo depois de atingir a primeira INR no alvo, sendo ambos excluídos dessa análise (n=29).

SIC: síndrome do intestino curto; NPT: nutrição parenteral total; ACO: anticoagulação; TTR: *target therapeutic range*; INR: razão normalizada internacional; TP: tempo de protrombina.

o esgotamento dos fatores de coagulação dependente de vitamina K ativos e cada fator possui um tempo diferente de meia vida.²¹ O aumento consecutivo das doses recomendado em nomogramas tais como o de Andrew et al.²² nos primeiros dias, de acordo com o valor de INR, pode elevar o risco de INRs acima do alvo terapêutico e, com isso, o risco de sangramento. Além disso, as interações potenciais encontradas elevam o valor de INR. Apesar da conhecida interação da varfarina com antibióticos, antifúngicos psicotrópicos e quimioterápicos, de forma geral nenhum deles é descontinuado, sendo o monitoramento do INR o manejo recomendado pela literatura.¹⁵

Tabela 4 Interações medicamentosas potencialmente perigosas encontradas (69) no período de anticoagulação, classificadas como graves e com boa documentação.

Classe do medicamento e número de casos	Medicamentos	Tipo de interação	Número (%) de pacientes com a interação
Antibióticos (55,1%)	Amoxicilina	Aumenta INR	2 (2,9)
	Amoxicilina + clavulanato		1 (1,45)
	Cefalexina		1 (1,45)
	Cefepime		6 (8,7)
	Ciprofloxacino		2 (2,9)
	Levofloxacino		1 (1,45)
	Metronidazol		10 (14,5)
	Piperacilina + tazobactam		2 (2,9)
	Sulfametoxazol + trimetoprima		13 (18,8)
Psicotrópicos (13%)	Escitalopram	Aumenta INR	1 (1,45)
	Fluoxetina		4 (5,8)
	Sertralina		2 (2,9)
	Valproato de sódio		2 (2,9)
Antifúngicos (17,4%)	Fluconazol	Aumenta INR	12 (17,4)
Quimioterápicos (14,5%)	Vincristina		3 (4,35)
	Ciclofosfamida		2 (2,9)
	Doxorrubicina		1 (1,45)
	Etoposido		1 (1,45)
	Metotrexato		2 (2,9)
Aprepitanto	Diminui INR	1 (1,45)	

INR: razão normalizada internacional.

A varfarina está disponível no mercado exclusivamente na forma de comprimidos, levando à necessidade de adequação de doses por fracionamento e derivação de forma farmacêutica. Esse procedimento acarreta variações no processo de preparo, principalmente quando há alteração do manipulador, podendo dificultar a anticoagulação.

O uso concomitante de HNF e/ou HBPM, observado em alguns casos, é recomendado pelo *American College of Chest Physicians* pelo menos nos cinco primeiros dias ou até atingir INR de 2.⁸

As doses requeridas de varfarina para a anticoagulação são dependentes da idade.^{7,22} Os mecanismos pelos quais a idade influencia a anticoagulação ainda não estão bem esclarecidos.¹¹ Nesta pesquisa, como em outras publicadas,^{7,22} foi observada relação inversa entre idade e dose de anticoagulação. Estudos prospectivos relataram que crianças de maior idade e adolescentes permaneceram mais tempo com INR no alvo (53–62%),^{7,23} entretanto a presente investigação demonstrou que crianças mais novas permaneceram mais tempo na faixa terapêutica quando comparadas aos demais grupos. Um fator que pode explicar esse resultado discrepante é o maior monitoramento de INR, com pedidos de TP mais frequentes, verificados para pacientes menores de 1 ano.

Ao longo da infância ocorrem muitas variações na quantidade de vitamina K na dieta das crianças. O leite materno possui pequenas quantidades, enquanto as preparações infantis comerciais disponíveis contêm quantidades mais elevadas.²⁴ Pacientes com doenças graves, que necessitam de dieta enteral ou parenteral, recebem suplemento de vitamina K, enquanto crianças maiores com dieta oral apresentam taxas de vitamina K dependentes do tipo de alimento ingerido. Dois pacientes que usavam NPT receberam também reposição semanal de vitamina K na vigência da varfarina. Esse fato pode explicar o maior tempo necessário para anticoagulação.⁷

Além da necessidade de uso da NPT, os pacientes com SIC apresentam porções reduzidas de intestino, o que pode dificultar a absorção de nutrientes e medicamentos, sendo mais um possível fator que compromete negativamente o tratamento. Apesar de ser relatada resistência à absorção de varfarina,^{25,26} os pacientes com SIC não apresentaram diferenças expressivas em relação aos demais grupos quanto à manutenção da terapia no intervalo recomendado, ainda que tenha sido necessária uma dose maior para atingir e manter o alvo. Um pequeno estudo em oito pacientes com SIC em uso de NPT prolongada indicou que o uso da varfarina é seguro e que o TTR verificado de 51,1% não difere dos estudos em pediatria.²⁷

Os pacientes oncológicos foram os que tiveram menor INRs na faixa terapêutica recomendada (23,5%). O manejo da terapia da neoplasia leva a muitas interrupções na administração da varfarina, dificultando frequentemente a anticoagulação,

visto que há prolongamento do tempo necessário para a INR retornar ao alvo terapêutico.²⁸

Em três pacientes foi verificada a recorrência de trombose (10,3%), sendo apenas uma na vigência do medicamento. A frequência encontrada neste estudo foi maior do que a reportada em um relato da Holanda (7,0%) e menor do que a descrita no Canadá (18,5%).^{12,13} Mesmo diante da tendência encontrada em todos pacientes estudados de manter INRs abaixo da faixa terapêutica recomendada, a única recorrência de trombose em vigência do medicamento deu-se quando a INR era suprate- rapêutica. Em 1998, Masicotte et al. mostraram que crianças anticoaguladas com antagonista da vitamina K, como a varfarina, apresentaram capacidade 25% inferior à dos adultos na produção de trombina e também observaram que a concentração de marcadores endógenos de trombina e de fragmentos de protrombina 1 e 2 era menor em crianças do que em adultos com o mesmo valor de INR.²⁹ Esses achados levantam a possibilidade de que uma faixa terapêutica menor que a recomendada possa ser eficaz e segura em pediatria, sendo necessários estudos clínicos em pacientes pediátricos para estabelecer a faixa terapêutica ideal de anticoagulação.

Limitações deste estudo estiveram relacionadas com o baixo número de casos e com a ampla faixa etária dos pacientes,

no entanto procurou-se incluir todos os pacientes atendidos na instituição no período do estudo. O uso de dados obtidos mediante coleta retrospectiva do prontuário médico também deve ser considerado, uma vez que a literatura reporta problemas de registros associados à assistência em saúde.

Apesar dessas limitações, foi possível verificar que pacientes pediátricos que apresentam SIC e que fazem uso de NPT precisam de doses de varfarina significativamente maiores que os demais pacientes para atingir e manter a anticoagulação. Os dados deste estudo estão de acordo com a literatura, na medida em que sugerem que as doses do fármaco e o tempo para anticoagulação variam de acordo com a condição clínica do paciente, a faixa etária, a via de administração do medicamento e o uso de nutrição parenteral. O uso da varfarina na pediatria é complexo por causa dos diversos fatores que comprometem a terapia anticoagulante, reforçando a necessidade da elaboração de protocolos que orientem a prática clínica.

Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

- Payne JH. Aspects of anticoagulation in children. *Br J Haematol.* 2010;150:259-77.
- Ling X, Delorme M, Berry L, Ofosu F, Mitchell L, Paes B, et al. Alpha 2-Macroglobulin remains as important as antithrombin III for thrombin regulation in cord plasma in the presence of endothelial cell surfaces. *Pediatr Res.* 1995;37:373-8.
- Vidal E, Sharathkumar A, Glover J, Faustino EV. Central venous catheter-related thrombosis and thromboprophylaxis in children: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2014;12:1096-109.
- Hoppe C, Matsunaga A. Pediatric thrombosis. *Pediatr Clin North Am.* 2002;49:1257-83.
- Ommen CH, Tabbers MM. Catheter-related thrombosis in children with intestinal failure and long-term parenteral nutrition: how to treat and to prevent? *Thromb Res.* 2010;126:465-70.
- Wiernikowski JT, Athale UH. Thromboembolic complications in children with cancer. *Thromb Res.* 2006;118:137-52.
- Streif W, Andrew M, Marzinotto V, Masicotte P, Chan AK, Julian JA, et al. Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study of 319 patients. *Blood.* 1999;94:3007-14.
- Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Gottl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:e737S-801S.
- Bonduel MM. Oral anticoagulation therapy in children. *Thromb Res.* 2006;118:85-94.
- Instituto para Práticas Seguras no Uso dos Medicamentos (ISMP Brasil) [Internet]. Medicamentos potencialmente perigosos de uso hospitalar e ambulatorial. Belo Horizonte: Boletim ISMP; 2015 [cited 2016 Feb 5]. Available from: www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2015/12/V4N3.pdf
- Andrew M. Developmental hemostasis: relevance to thromboembolic complications in pediatric patients. *Thromb Haemost.* 1995;74:415-25.
- Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood.* 1994;83:1251-7.
- Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, Hirsing RA, Heijmans HS, Peters M, et al. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr.* 2001;139:676-81.
- Schmitt L, Speckman J, Ansel J. Quality assessment of anticoagulation dose management: comparative evaluation of measures of time-in-therapeutic range. *J Thromb Thrombolysis.* 2003;15:213-6.

15. Truven Health Analytics [Internet]. DRUG-REAX® System. Colorado (USA): Truven Health Analytics [cited 2016 Apr 12]. Available from: <http://www-micromedexsolutions.com.ez45.periodicos.capes.gov.br/>
16. Chan AK, Deveber G, Monagle P, Brooker LA, Massicotte PM. Venous thrombosis in children. *J Thromb Haemost.* 2003;1:1443-55.
17. Walker AJ, Grainge MJ, Card TR, West J, Ranta S, Ludvigsson JF. Venous thromboembolism in children with cancer – A population-based cohort study. *Thromb Res.* 2014;133:340-4.
18. Wakefield A, Cohen Z, Rosenthal A, Craig M, Jeejeebhoy KN, Gottlieb A, et al. Thrombogenicity of total parenteral nutrition solutions: II. Effect on induction of endothelial cell procoagulant activity. *Gastroenterology.* 1989;97:1220-8.
19. Ommen CH, Tabbers MM. Catheter-related thrombosis in children with intestinal failure and long-term parenteral nutrition: how to treat and to prevent? *Thromb Res.* 2010;126:465-70.
20. Vegting IL, Tabbers MM, Benninga MA, Wilde JC, Serlie MJ, Tas TA, et al. Prophylactic anticoagulation decreases catheter-related thrombosis and occlusion in children with home parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 12;36:456-62.
21. Nutescu EA, Burnett A, Fanikos J, Spinler S, Wittkowsky A. Pharmacology of anticoagulants used in the treatment of venous Thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41:15-31.
22. Andrew M, Marzinotto V, Brooker LA, Adams M, Ginsberg J, Freedom R, et al. Oral anticoagulation therapy in pediatric patients: a prospective study. *Thromb Haemost.* 1994;71:265-9.
23. Newall F, Savoia H, Campbell J, Monagle P. Anticoagulation clinics for children achieve improved warfarin management. *Thromb Res.* 2004;114:5-9.
24. Haroon Y, Shearer MJ, Rahim S, Gunn WG, McEnery G, Barkhan P. The content of phylloquinone (vitamin K1) in human milk, cows' milk and infant formula foods determined by high-performance liquid chromatography. *J Nutr.* 1982;112:1105-17.
25. Brophy D, Ford S, Crouch MA. Warfarin resistance in a patient with short bowel syndrome. *Pharmacotherapy.* 1998;18:646-9.
26. Kearns PJ Jr, O'Reilly RA. Bioavailability of warfarin in a patient with severe short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1986;10:100-1.
27. Newall F, Barnes C, Savoia H, Campbell J, Monagle P. Warfarin therapy in children who require long-term total parenteral nutrition. *Pediatrics.* 2003;112:e386-8.
28. Monagle P, Newall F. Anticoagulation in children. *Thromb Res.* 2012;130:124-46.
29. Massicotte P, Leaker M, Marzinotto V, Adams M, Freedom R, Williams W, et al. Enhanced thrombin regulation during warfarin therapy in children compared to adults. *Thromb Haemost.* 1998;80:570-7.