

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso

USO DE VARFARINA EM PEDIATRIA: Estudo descritivo

Bruna Bergmann Santos

Orientador: Isabela Heineck

Co-orientador: Giovanna Webster Negretto

Porto Alegre, Junho de 2016.

Agradecimentos

A concretização de um objetivo e a realização do sonho de concluir a faculdade é motivo de orgulho e felicidade por todo esforço e dedicação ao longo de muitos anos. Entretanto esta felicidade só é completa quando dividida com aqueles que fizeram parte desta conquista. Em primeiro lugar àqueles que desde sempre estiveram ao meu lado, me deram a vida e me ensinaram o que nenhuma faculdade ensina: a amar, a perdoar, a sonhar e a ter caráter. Obrigada pai e mãe, por sempre acreditarem em mim, apoiarem meus sonhos, por serem a minha inspiração e o meu porto seguro. Obrigada a minha irmã por sempre me defender e estar ao meu lado.

Agradeço a todos os mestres que tem o dom de, todos os dias, nos transmitir o conhecimento e a experiência. Pelo empenho em formar e capacitar profissionais competentes e capazes de fazer a diferença. Em especial a minha orientadora, Isabela, pela dedicação e atenção na construção deste trabalho que encerra este ciclo da minha vida acadêmica.

Há dois anos iniciava o estágio na farmácia clínica do Hospital de Clínicas, oportunidade que hoje me faz ter a certeza do meu futuro profissional. Por isso só tenho a agradecer por tudo que aprendi e pelas pessoas incríveis que tive a oportunidade de trabalhar. Não podendo deixar de citar e agradecer de todo coração a minha co-orientadora, Giovanna, que é um exemplo de profissionalismo, de comprometimento e dedicação.

A faculdade nos dá a oportunidade de conviver com muitas pessoas, e algumas em especiais se tornam companheiros de vida, de viagens, de festas, de momentos bons e ruins. A eles, meus amigos, muito obrigada. Vocês foram parte indispensável destes anos, a companhia de vocês tornou isto mais fácil e prazeroso.

O encerramento de um ciclo da vida sempre é um momento difícil. Ter ao meu lado alguém que acredita no meu potencial, valoriza em mim o que muitos nem percebem e me ama, me traz segurança e equilíbrio pra continuar. Obrigada Bruno, pela paciência, amor e dedicação nos últimos meses.

O presente trabalho de conclusão de curso será apresentado na forma de artigo, a ser submetido após apreciação da banca e correção na Revista Paulista de Pediatria, cujas normas estão anexadas no final do trabalho.

Título

Uso de varfarina em pediatria: Estudo descritivo

Use of warfarin in pediatrics: A descriptive study.

Autores

Bruna Bergmann Santos- Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Isabela Heineck- Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Giovanna Webster Negretto- Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Autor correspondente

Nome: Bruna Bergmann Santos

Endereço: Avenida Santos Ferreira 1180, casa 62.

Bairro: Marechal Rondon

CEP: 920200001

Cidade: Canoas- RS

Telefone: (51) 97911637

Endereço eletrônico: brunabergmannsantos@yahoo.com.br

Fonte financiadora: Os recursos necessários para realização do trabalho foram custeados pelos pesquisadores.

Número de palavras texto: 3081

Número de palavras resumo: 206

Número de palavras abstract: 184

Número de tabelas: 4

Número de gráficos: 1

Número de referências: 29

Resumo

Objetivo: Descrever como as crianças respondem a anticoagulação oral com varfarina, verificar a influência de determinados fatores neste processo e identificar a presença de fatores de risco para a ocorrência de eventos tromboembólicos nesta população. **Metodologia:** Um estudo transversal retrospectivo descritivo realizado em um hospital no sul do Brasil com todos os pacientes com idade ≤ 18 anos que iniciaram o uso da varfarina de janeiro de 2014 a setembro de 2015, sendo o prontuário eletrônico da instituição a fonte de coleta de dados. **Resultados:** 32 pacientes iniciaram o uso de varfarina no período estudado. O fator de risco mais presente foi o uso de cateter venoso central em 87,1% dos pacientes. Os pacientes com idade ≤ 1 ano levaram mais tempo e necessitaram de uma dose maior de varfarina para anticoagular. Os pacientes com síndrome do intestino curto e em uso de nutrição parenteral total necessitaram de uma dose maior para atingir e manter o INR (Razão Normalizada Internacional) no alvo. Todos os pacientes estudados apresentaram mais INRs abaixo da faixa recomendada do que acima dentro ou acima dela. **Conclusão:** O uso da varfarina na pediatria demonstrou complexidade, devido aos diversos fatores que comprometem a terapia anticoagulante, reforçando a necessidade de mais estudos na população pediátrica.

Palavras chaves: varfarina, pediatria, eventos tromboembólicos, anticoagulação.

Abstract

Objective: To describe how children respond to oral anticoagulation with warfarin and which factors are related to this process and to identify risk factors for the occurrence of thrombotic events in childhood. **Methodology:** A retrospective descriptive study was conducted in a hospital in south of Brazil including all patients ≤ 18 years old for whom warfarin was prescribed between January 2014 and September 2015. Medical records of the institution were used for data collection. **Results:** 32 patients were included during the study period. The major risk factor identified was the use of central venous catheters (87, 1% of patients). Patients ≤ 1 years old needed longer time and required a higher dose of warfarin for anticoagulation. Patients with short bowel syndrome and who used total parenteral nutrition required a higher dose to achieve and maintain the INR (International Normalized Ratio) on target. All patients presented more INRs below the recommended range than in the range or above it. **Conclusion:** The use of warfarin in pediatrics is complex and there are many factors that compromise anticoagulant therapy, reinforcing the need for further studies in the pediatric population.

Keywords: warfarin, pediatrics, thromboembolic events, anticoagulation.

Sumário

1. Introdução.....	8
2. Metodologia.....	9
3. Resultados	10
4. Discussão	12
5. Conclusão	17
6. Financiamento	17
7. Declaração de conflitos de interesse.....	17
8. Referências.....	18
9. Anexos	21
10. Parecer do Comitê de Ética	26
11. Normas da Revista.....	27

1. 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 (TE) nesta população devido ao aumento da sobrevivência de crianças com doenças graves. Estes eventos ocorrem com menos frequência em crianças do que em adultos, devido a 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.¹ Mais de 90% desses eventos estão associados a algum fator de risco.² Estes eventos são mais comuns em crianças com doenças graves, como o câncer e a síndrome do intestino curto (SIC). Estas doenças implicam na maioria das vezes no uso prolongado de CVC (cateter venoso central) para administração de nutrição parenteral (NPT), quimioterapia ou terapia com antimicrobianos.^{3,4,5} Além disso, sabe-se que pacientes oncológicos apresentam outros fatores predisponentes a tromboembolismos, tais como o próprio tumor, que pode causar alterações no sistema hemostático, a imobilização e a necessidade de cirurgias.⁶

O uso da varfarina em crianças apresenta muitas peculiaridades. Durante o crescimento ocorrem diversas mudanças no sistema hemostático, tornando a dose e o manejo dependente da idade.⁷ Nesta população ocorrem com maior frequência intercorrências clínicas, alterações na dieta, uso de medicamentos que possuem interações com a varfarina relatadas na literatura e necessidade de derivação farmacêutica a partir de comprimidos, dada à indisponibilidade de forma farmacêutica e doses adequadas à faixa etária. Todos esses fatores dificultam o manejo da anticoagulação e implicam na necessidade de um maior monitoramento.^{2,8,9} O teste mais comum usado para o monitoramento da terapia com a varfarina é o tempo de protrombina (TP), reportado através do INR (Razão Normalizada Internacional).

A varfarina é considerada um medicamento potencialmente perigoso pelo Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (ISMP). Dentre as suas características estão a ampla variabilidade dose-resposta, a janela terapêutica estreita e o alto risco de eventos adversos como

sangramento.¹⁰ Devido à escassez de dados e ausência de estudos clínicos e de 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 esta população e a pediátrica.^{8,11} Este estudo tem por objetivo descrever características da utilização de varfarina em pediatria e obter informações a respeito da forma com que as crianças respondem à anticoagulação, bem como identificar a presença de fatores de risco para trombozes e fatores que comprometam a efetividade do tratamento.

2. Metodologia

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 número 1.438.563. Os pacientes foram selecionados a partir do 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 pacientes pediátricos (0 a 18 anos) que estiveram internados nas unidades de internação pediátrica deste hospital e que iniciaram o uso da varfarina neste período e excluídos aqueles com uso por tempo insuficiente para obter dados do processo de anticoagulação (<1 semana) e falha terapêutica (não anticoagulação). As prescrições médicas, resultados de exames, registros das internações hospitalares e de consultas ambulatoriais correspondentes ao período do estudo (janeiro de 2014 a dezembro de 2015) foram acessadas de forma retrospectiva através do prontuário eletrônico. Os dados foram coletados utilizando formulário próprio de coleta de dados. Foram pesquisados 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 o primeiro INR no alvo, classificando-o como anticoagulado. O INR alvo considerado no estudo foi de 2,5 e a faixa terapêutica entre 2-3, conforme indica a literatura e de acordo com o objetivo da equipe médica para os pacientes estudados.⁸ Neste período foram avaliados o tempo em dias

necessário para anticoagular, a dose de anticoagulação, o uso concomitante de outros anticoagulantes, a ocorrência de INRs alterados (>4) e a ocorrência de sangramento e os medicamentos fixos prescritos. A partir dos dados sobre os medicamentos de uso fixo contidos nas prescrições médicas, foram identificadas as interações medicamentosas potenciais graves e com boa documentação com auxílio do *software Drugreax – Thomsom Micromedex*. A segunda etapa corresponde ao período pós anticoagulação até o fim do período do estudo, em que foram verificados todos os valores de INRs e dose (mg/kg) para determinar a permanência do 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 no programa informatizado Excel versão 2010. Os dados foram analisados no programa SPSS versão 18.0. Foi utilizada estatística descritiva com frequências absolutas, médias e desvio padrão.

3. Resultados

Trinta e dois pacientes (54,8% do sexo masculino) com idade entre um mês e dezoito anos iniciaram o uso de varfarina no período estudado. Todos os pacientes foram tratados 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 pacientes quando desenvolveram um evento trombótico. O fator de risco mais presente foi o uso de CVC, encontrado em 87,1% dos pacientes, seguido por NPT (35,5%), câncer (32,3%), sepse (19,4%), cardiopatia (3,2%) e outros fatores de risco, como cirurgia e infecções (19,4%). Em 12 pacientes foi investigada a presença de trombofilias e 4 (12,9%) destes apresentaram pelo menos uma trombofilia: três apresentaram deficiência na proteína da coagulação S (antígeno livre), um mutação no fator V Leiden e outro presença de anticardiolipina IgG e IgM. Foram observadas três recorrências de trombose, sendo uma na vigência do anticoagulante e duas sem o uso da varfarina.

Foram excluídos do estudo três pacientes, dois devido ao uso por tempo insuficiente para obter dados do processo de anticoagulação (<1 semana) e um por falha terapêutica (não anticoagulou). Dos 29 restantes, 2 pacientes receberam 2 cursos de varfarina, resultando assim em um total de 31 cursos de varfarina.

Os pacientes foram divididos em diferentes grupos de acordo com fatores importantes que podem interferir no processo de anticoagulação, sendo eles a condição clínica (câncer, SIC e outras comorbidades), idade, via de administração do medicamento e uso de NPT. O número de cursos de varfarina, média de idade e média do tempo de tratamento para cada grupo está apresentado na tabela 1.

A tabela 2 traz os dados descritivos do processo de anticoagulação. Os pacientes mais jovens (≤ 1 ano) necessitaram de uma dose maior para anticoagular ($0,3 \text{ mg/Kg} \pm 0,22$) quando comparados aos demais grupos. Quando divididos conforme a condição clínica, foi verificado que os pacientes com SIC necessitaram de doses maiores de varfarina ($0,41 \text{ mg/Kg} \pm 0,18$). O uso de NPT implicou em uma dose média de $0,4 \text{ mg/Kg} (\pm 0,20)$ para atingir o primeiro INR no alvo. Aproximadamente metade dos pacientes (51,7%) anticoagularam em menos de uma semana. Os pacientes ≤ 1 ano (13,3 dias $\pm 16,3$), em uso de NPT (17,7 dias $\pm 18,5$) e que usavam a via de administração oral (14,2 $\pm 14,5$) apresentaram a maior média de tempo para anticoagular.

Durante o período de anticoagulação 22,6% dos pacientes apresentaram $\text{INR} > 4$ ($n=7$), e um desses pacientes apresentou sangramento intestinal. Neste período 29 pacientes fizeram uso concomitante de outro anticoagulante e, destes, 18 utilizaram até anticoagular.

A tabela 3 se refere aos dados após a anticoagulação e mostra o quanto estes pacientes permanecem anticoagulados. Dois pacientes foram excluídos desta análise, devido à suspensão do uso do medicamento logo após a anticoagulação, um devido ao fim do tratamento de três meses e outro para a realização de um procedimento cirúrgico, não retomando o uso até o fim do estudo (29 cursos).

Os pacientes com SIC foram os que tiveram mais INRs no alvo (36,1% \pm 14,7) quando comparados aos outros dois grupos. Os pacientes de menor idade tiveram mais INRs na faixa terapêutica do que os grupos de maior idade (32,9% \pm 13,9). O mesmo foi observado para os pacientes que faziam a administração do medicamento via sonda (33,8% \pm 14,6) e que usavam NPT (34,5% \pm 11,6). 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 (0,28 mg/Kg \pm 0,09) do que os outros grupos. Os pacientes mais jovens (\leq 1 ano) também necessitaram de uma dose maior de varfarina (0,26 mg/Kg \pm 0,17) em relação aos demais e o grupo de maior faixa etária necessitou da menor dose (0,07 mg/Kg \pm 0,05). A administração do medicamento via sonda e o uso de NPT implicaram em uma dose maior de manutenção do anticoagulante oral (0,24 mg/Kg \pm 0,18 e 0,28 mg/Kg \pm 0,18, respectivamente).

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 estas interações consideradas como graves e com boa documentação. Dentre os medicamentos mais prescritos que poderiam apresentar interações medicamentosas podem ser citados os medicamentos sulfametoxazol + trimetropima (18,8%), fluconazol (17,4%) e metronidazol (14,5%), conforme apresentado na tabela 4.

4. Discussão

Apenas 1 dos 32 pacientes não apresentou fatores de risco associados 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 encontrado (87,1%), como no estudo de Van Ommen et al. em neonatos (94%).¹³ A incidência de TEV relacionado a cateter é de 0,20.³ Andrew e colaboradores verificaram que mais de 50% dos TEV em crianças que ocorreram na rede venosa superior foram por consequência do

uso de CVC¹², o que chama atenção quanto à localização dos TEV em nosso estudo, onde mais da metade dos pacientes apresentaram 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 através do cateter, o bloqueio do fluxo sanguíneo e até mesmo ao material que compõe o cateter, visto que o mesmo pode ser trombogênico.^{3,16}

O câncer foi encontrado em 32,3% dos pacientes estudados. De acordo com o estudo de Walker e colaboradores em 2014, o risco de TEV em crianças com câncer é de 1,52 para cada 1000 crianças, enquanto em crianças sem esta condição clínica o risco está reduzido a 0,06.¹⁷ A literatura também cita os fatores que contribuem para o risco aumentado de TEV em pacientes com câncer, sendo eles: 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 estes pacientes.⁶ Em nosso estudo foi observada uma taxa de 35,5% de uso de NPT, que além de implicar em todos os riscos relacionados ao uso de CVC, a mistura intravenosa pode levar a um estado de hipercoagulabilidade por ativação de fatores pró anticoagulantes.¹⁸

Estudos demonstram uma associação de TEV relacionado à CVC em crianças com câncer de até 50%⁶ enquanto estes eventos ocorrem em até 75 % em crianças em uso de NPT.¹⁹ Já é estudada a utilização de anticoagulantes, incluindo a varfarina, como profilaxia primária para pacientes com NPT, devido à alta incidência destes eventos neste grupo, demonstrando redução do número de trombozes nos pacientes tratados profilaticamente.²⁰

No período até a anticoagulação 22,6% (n=7) dos pacientes apresentaram INRs supratherapêuticos (INR>4) com sangramento relatado em apenas um dos pacientes. 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 relacionado com o tempo necessário para 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 e colaboradores²² nos primeiros dias de acordo com o valor de INR pode aumentar o risco de INRs acima do alvo terapêutico e com isso o risco de sangramento. Além disso, 68 das 69 interações potenciais encontradas elevam o valor de INR. As interações mais frequentes foram com os antibióticos (55,07%) e com os antifúngicos (17,39%), representados principalmente pelo fluconazol. Apesar da conhecida interação com a varfarina, estes medicamentos, incluindo os psicotrópicos e quimioterápicos, de forma geral não são descontinuados, sendo o monitoramento do INR o manejo recomendado pela literatura.¹⁵

A varfarina está disponível no mercado exclusivamente na forma de comprimidos, levando a necessidade de adequação de doses através de fracionamento e derivação de forma farmacêutica de sólido para líquido para a administração via sonda enteral, bem como nos casos em que a criança ainda é incapaz de deglutir comprimidos. Este procedimento acarretará em variações no processo de preparo, principalmente quando há alteração do manipulador, podendo dificultar a anticoagulação.

Vinte e nove pacientes fizeram uso concomitante de heparina não-fracionada (HNF) e/ou heparina de baixo peso molecular (HBPM) no início do tratamento. Destes, 18 utilizaram pelo menos um destes fármacos até atingir a faixa terapêutica. O *American College of Chest Physicians* recomenda o uso de uma destas heparinas no início da anticoagulação, que deve ser mantido por pelo menos 5 dias ou até atingir um INR de 2.⁸

As doses requeridas de varfarina para a anticoagulação são dependentes da idade.^{7,22} Para os adultos o polimorfismo genético apresenta maior influência na dose requerida para atingir o alvo terapêutico.² Os mecanismos pelo qual a idade influencia ainda não estão bem esclarecidos.¹¹ Neste estudo, como em outros publicados^{7,22} foi observada uma relação inversa entre idade e dose de anticoagulação. Crianças menores de 1 ano necessitaram de uma dose maior de varfarina (0,3 mg/Kg) e um maior tempo para atingir o alvo quando comparadas com as de maior idade. Estudos prospectivos relataram que crianças de maior idade e adolescentes permaneceram mais tempo com

o INR no alvo (53% - 62,4%)^{7,23}, entretanto nosso estudo demonstrou que crianças mais novas permaneceram mais tempo na faixa terapêutica quando comparadas aos demais grupos. Um fator que pode explicar este resultado discrepante é o maior monitoramento de INR com pedidos de TP mais frequentes que foram observados para pacientes menores de 6 anos. Da mesma forma, quando classificados conforme condição clínica, os pacientes acompanhados pela pediatria geral (grupo outras condições clínicas) apresentaram um monitoramento mais regular de INR. A falta de protocolo de anticoagulação que contemple a população pediátrica acarreta na variabilidade da frequência de pedidos de controle de INR.

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 Ainda existem pacientes com doenças graves que necessitam de dieta enteral ou parenteral que conseqüentemente irão receber suplemento de vitamina k, enquanto crianças maiores com uma dieta oral apresentam taxas de vitamina k dependentes do tipo de alimento ingerido. Em nosso estudo os pacientes em uso de NPT necessitaram de uma dose e um tempo maior para atingir o INR dentro do intervalo recomendado. Dois pacientes que usavam NPT receberam também reposição semanal de vitamina K na vigência da varfarina. Este fato pode explicar o maior tempo necessário para anticoagulação. A dose média necessária de 0,4 mg/kg encontrada neste estudo foi semelhante à encontrada em um estudo prospectivo sobre o uso de varfarina na pediatria.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 este mais um possível fator que compromete negativamente o tratamento. A dose média requerida neste grupo para anticoagular foi de 0,41 mg/kg e a dose média de manutenção 0,28 mg/kg. Apesar de ser relatada resistência à absorção de varfarina^{25,26} os pacientes estudados não apresentaram diferenças expressivas em relação aos demais grupos quanto à manutenção da terapia no intervalo recomendado (TTR= 36,1%), ainda que tenha sido exigido 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 menos INRs na faixa terapêutica recomendada (23,5%). O manejo da terapia da neoplasia implica em muitas interrupções na administração da varfarina, dificultando, muitas vezes, a anticoagulação, visto que há prolongamento do tempo necessário para o INR retornar ao alvo terapêutico.²⁸ Um dos problemas específicos da anticoagulação em pacientes oncológicos em tratamento é a necessidade de ajuste de dose da varfarina devido à recorrência de trombocitopenia secundária a quimioterapia, fator que aumenta o risco de sangramento.⁶

Em três pacientes foi verificada a recorrência de trombose (10,32%), sendo apenas uma na vigência do medicamento. A frequência encontrada neste estudo foi maior do que a reportada em um estudo na Holanda (7%) e menor do que a reportada no Canadá (18,5%).^{12,13} Mesmo com a tendência encontrada em todos pacientes estudados de manter os INRs abaixo da faixa terapêutica recomendada, a única recorrência de trombose em vigência do medicamento se deu quando o INR era supraterapêutico. Em 1998, Masicotte e colaboradores mostraram que crianças anticoaguladas com antagonista da vitamina K, como a varfarina, apresentaram uma capacidade 25% inferior a 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 Isto levanta a possibilidade de que uma faixa terapêutica menor que a recomendada possa ser eficaz e segura em pediatria. Entretanto, para assegurar isto, são necessários estudos clínicos em pacientes pediátricos para estabelecer a faixa terapêutica ideal de anticoagulação.

5. Conclusão

Apesar do pequeno número de pacientes observados, 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, faixa etária, via de administração do medicamento e uso de nutrição parenteral. O uso da varfarina na pediatria demonstrou complexidade, devido aos diversos fatores que comprometem a terapia anticoagulante, reforçando a necessidade de mais estudos na população pediátrica para embasar a elaboração de protocolos que orientem a prática clínica.

6. Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

7. Declaração de conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

8. Referências

- 1) Ling X, Delorme M, Berry L, Ofori F, Mitchell L, Paes B, Andrew M. 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(3):373-8.
- 2) Payne JH. Aspects of anticoagulation in children. *British Journal of Haematology*. 2010; 150: 259-77.
- 3) Vidal E, Sharathkumar A, Glover J, Faustino EVS. Central venous catheter-related thrombosis and thromboprophylaxis in children: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 1096–109.
- 4) Hoppe C, Matsunaga A. Pediatric thrombosis. *Pediatr Clin N Am* 2002; 49:1257– 83.
- 5) van 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.
- 6) Wiernikowski JT, Athale UH. Thromboembolic complications in children with cancer. *Thrombosis Research*. 2006; 118: 137- 52.
- 7) Streif W, Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, Chan AKC, Julian JA, et al. Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study of 319 patients. *Blood*. 1999; 94:3007– 14.
- 8) Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Gottl U, Vesely SK. 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.
- 9) Bonduel MM. Oral anticoagulation therapy in children. *Thromb Res* 2006; 118:85-94.
- 10) Medicamentos potencialmente perigosos de uso hospitalar e ambulatorial- listas atualizadas 2015. *Boletim ISMP* 2015; 4(3). [Acessado em cinco de fevereiro de 2016] Disponível em: http://www.boletimismpbrasil.org/boletins/pdfs/boletim_ISMP_32.pdf.
- 11) Andrew M. Developmental hemostasis: relevance to thromboembolic complications in pediatric patients. *Thromb Haemost* 1995; 74:415– 25.

- 12) 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: 1251–57.
- 13) Van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, et al. Venous thromboembolism in childhood: A prospectivetwo-year registry in The Netherlands. *J Pediatr* 2001; 139:676–81.
- 14) Schimidt L, Speckman J, Ansel J. Quality Assessment of Anticoagulation Dose Management: Comparative Evaluation o Measures of Time-in-Therapeutic Range. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2003; 15 (3): 213-16.
- 15) DRUG-REAX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www-micromedexsolutions-com.ez45.periodicos.capes.gov.br/> (cited: *April/12/2016*).
- 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, Wst J, Ranta S, Ludvigsson JF. Venous thromboembolism in children with cancer – A population-based cohort study. *Thrombosis Research*. 2014; 133: 340–44.
- 18) Wakefield A, Cohen Z, Rosenthal A, Craig M, Jeejeebhoy KN, Gotlieb A, Levy GA. Thrombogenicity of total parenteral nutrition solutions: II. Effect on induction of endothelial cell procoagulant activity. *Gastroenterology* 1989; 97: 1220–8.
- 19) Van 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(6):465-70.
- 20) Vegting IL, Tabbers MM, Benninga MA, Wilde JC, Serlie MJ, Tas TA, Jonkers CF, van Ommen CH. Prophylactic anticoagulation decreases catheter-related thrombosis and occlusion in children with home parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36(4):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 , et al . Oral anticoagulation therapy in pediatric patients: a prospective study. *Thromb Haemost* . 1994; 71(3): 265 – 69.
- 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 phyloquinone (vitamin K1) in human milk, cows' milk and infant formula foods determined by high-performance liquid chromatography. *J Nutr* .1982 ; 112 (6):1105 17
- 25) Brophy D, Ford S, Crouch M. Warfarin resistance in a patient with short bowel syndrome. *Pharmacotherapy*. 1998; 18:646–49.
- 26) Kearns PJ Jr, O'Reilly RA. Bioavailability of warfarin in a patient with severe short bowel syndrome. *JPEN J Parenteral Enteral Nutr*. 1986; 10:100–101.
- 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 (5): 386-88.
- 28) Monagle, P, F. Newall. Anticoagulation in children. *Thrombosis Research*. 2012; 130:142–46.
- 29) Massicotte P , Leaker M , Marzinotto V , et al . Enhanced thrombin regulation during warfarin therapy in children compared to adults . *Thromb Haemost* . 1998 ; 80 (4):570 – 74.

9. Anexos

Tabela 1. Características gerais dos grupos estudados, como o número de cursos por grupos, média de idade e de tempo de tratamento.

Grupos	N° de cursos de varfarina	Idade Média \pmDP	Tempo de Tratamento (mês)* Média \pmDP
Condição clínica			
Câncer	12	10,4 (\pm 5,3)	6 \pm (5,3)
SIC	5	3,6 (\pm 5,1)	9,4 (\pm 6,5)
Outros	14	1,3 (\pm 1,9)	3,6 (\pm 2,4)
Idade			
≤ 1	15	0,5 \pm (0,3)	4,2 (\pm 2,4)
$>1 \leq 6$	5	4,2 \pm (1,6)	4,57 (\pm 4,4)
$>6 \leq 13$	6	9,5 (\pm 1,5)	6,32 (\pm 6,7)
$>13 \leq 18$	5	15,4 (\pm 1,1)	9,15 (\pm 7,0)
Via de adm medicamento			
Via oral	20	7,8 (\pm 5,7)	6,3 (\pm 5,5)
Via sonda	11	0,5 \pm (0,4)	4,0 (\pm 2,6)
Uso de NPT			
Com NPT	11	3,4 (\pm 4,9)	5,8 (\pm 5,5)
Sem NPT	20	6,2 (\pm 6,3)	5,3 (\pm 4,5)

*4 pacientes continuaram o uso após o fim do período do estudo.

SIC – Síndrome do Intestino Curto

NPT – Nutrição parenteral total

Tabela 2. Dados do processo de anticoagulação para cada grupo estudado.

Grupos	Dose de ACO (mg/Kg) Média \pmDP	Dias para ACO Média \pmDP	Dose inicial (mg/Kg) Média \pmDP
Condição clínica			
Câncer	0,16 (\pm 0,1)	12,1 (\pm 10,4)	0,14 (\pm 0,06)
SIC	0,41 (\pm 0,18)	11,2 (\pm 11,6)	0,35 (\pm 0,14)
Outros	0,26 (\pm 0,23)	12 (\pm 15,8)	0,24 (\pm 0,13)
Idade			
≤ 1	0,3 (\pm 0,22)	13,3 (\pm 16,3)	0,27 (\pm 0,14)
$>1 \leq 6$	0,26 (\pm 0,15)	9,4 (\pm 6,5)	0,25 (\pm 0,14)
$>6 \leq 13$	0,21 (\pm 0,14)	12,3 (\pm 11,8)	0,17 (\pm 0,05)
$>13 \leq 18$	0,10 (\pm 0,04)	9,6 (\pm 8,7)	0,08 (\pm 0,03)
Via de adm medicamento			
Via oral	0,26 (\pm 0,19)	14,2 (\pm 14,5)	0,20 (\pm 0,13)
Via sonda	0,23 (\pm 0,18)	7,8 (\pm 8,2)	0,25 (\pm 0,14)
Uso de NPT			
Com NPT	0,4 (\pm 0,20)	17,7 (\pm 18,5)	0,31 (\pm 0,13)
Sem NPT	0,16 (\pm 0,1)	8,7 (\pm 7,1)	0,16 (\pm 0,1)

SIC – Síndrome do Intestino Curto

NPT – Nutrição parenteral total

Tabela 3. Dados do monitoramento da terapia com varfarina, reportado através do TTR¹⁴, dose média de manutenção e número de pedidos de exame por mês.

Grupos	TTR % Média±DP	(%) INRs acima do alvo Média ±DP	(%) INRs abaixo do alvo Média ±DP	Dose média de manutenção Média ±DP	Número médio de pedidos de TPs/mês Média ±DP
Condição clínica					
Câncer	23,5 (±11,1)	21,3 (±11,2)	55,3 (±18,0)	0,1 (±0,08)	9,2 (±4,9)
SIC	36,1 (±14,7)	26,1 (±2,7)	37,9 (±15,9)	0,28 (±0,09)	5,5(±2,2)
Outros	32,5 (±12,4)	23 (±13,4)	44,5 (±16,6)	0,24 (±0,18)	12,8 (±9,3)
Idade					
≤1	32,9 (±13,9)	25 (±11,44)	42,1 (±17,9)	0,26 ± (0,17)	11,3 (±8,3)
>1≤6	29,4 (±8,8)	17,4 (±11,7)	53,2 (±11,8)	0,20 (±0,14)	11,7 (±9,1)
>6≤13	26,0 (±12,7)	24,4 (±9,3)	49,6 (±15,8)	0,12 (±0,07)	9,4 (±5,2)
>13≤18	24,2 (±14,7)	20,5 (±13)	55,4 (±25,8)	0,07 (±0,05)	6,7 (±5,1)
Via de adm medicamento					
Via oral	27,05 (±11,7)	20,9 (±10,9)	52,0 (17,4)	0,16 (±0,12)	8,5 (±6,1)
Via sonda	33,8 (±14,6)	26,4 (±11,2)	39,8 (±16,6)	0,24 (±0,18)	13,4 (±8,7)
Uso de NPT					
Com NPT	34,5 (±11,6)	25,8 (±6,4)	39,7 (±15,4)	0,28 (±0,18)	6,5 (±4,1)
Sem NPT	26,7 (±13,0)	21,8 (±12,8)	52,1 (±17,9)	0,14 (±0,11)	12,3 (±8,0)

SIC – Síndrome do Intestino Curto

NPT – Nutrição parenteral total

TTR – *Target Therapeutic Range*

INR- Razão Normalizada Internacional

TP – Tempo de protrombina

Dois pacientes não tiveram o monitoramento da anticoagulação devido à suspensão do medicamento logo depois de atingir o primeiro INR no alvo, sendo esses excluídos desta análise (n=29).

Tabela 4. Interações medicamentosas potencialmente perigosas encontradas 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	2,9%
	Amoxicilina + clavulonato		1,45%
	Cefalexina		1,45%
	Cefepime		8,7%
	Ciprofloxacino		2,9%
	Levofloxacino		1,45%
	Metronidazol		14,5%
	Piperacilina + tazobactam		2,9%
	Sulfametoxazol + trimetropima		18,8%
Piscicotrópicos (13%)	Escitalopram		1,45%
	Fluoxetina		5,8%
	Sertralina		2,9%
	Valproato de sódio		2,9%
Anti- fúngicos (17,4%)	Fluconazol	17,4%	
Quimioterápicos (14,5%)	Vincristina	4,35%	
	Ciclofosfamida	2,9%	
	Doxorrubicina	1,45%	
	Etoposido	1,45%	
	Metotrexato	2,9%	
	Aprepitanto	Diminui INR	1,45%

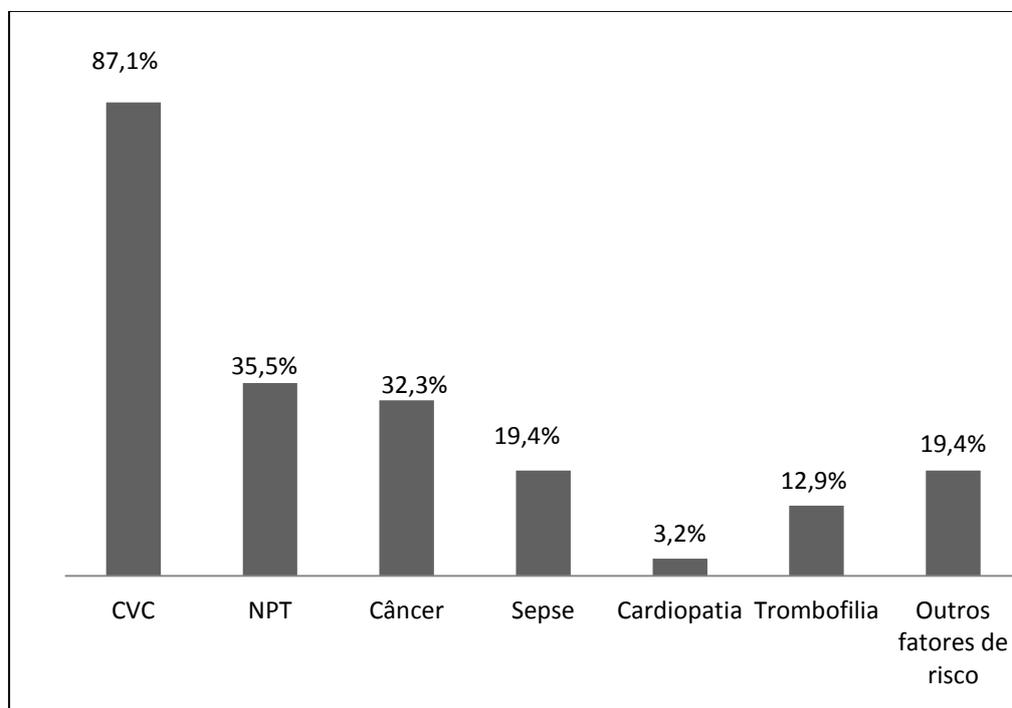


Gráfico1. Presença de cada fator de risco para TE nos pacientes do estudo.

CVC – Cateter Venoso Central

NPT- Nutrição parenteral total

TE- Eventos Tromboembólicos

10. Parecer do Comitê de Ética

11. Normas da Revista