

DOSE NÃO USUAL DE VARFARINA PARA ALCANÇAR RNI TERAPÊUTICA EM UMA CRIANÇA DE QUATRO MESES: FATORES DE RISCO NÃO GENÉTICOS AINDA SÃO UM DESAFIO

Unusual warfarin dose to achieve therapeutic INR in a 4-month old child: non-genetics risk factors are still a challenge

Lucas Miyake Okumura^{a,*}, Giovanna Webster Negretto^a, Clarissa Gutiérrez Carvalho^a

RESUMO

Objetivo: Descreve-se uma criança do sexo feminino, com quatro meses de idade, que necessitou de varfarina 0.7 mg/kg/dia (5 mg). Discutem-se os fatores de risco clinicamente relevantes para prescrição de altas doses do anticoagulante em crianças.

Descrição do caso: Em novembro de 2015, uma criança de 5 kg (36 semanas, pré-termo) foi admitida no pronto atendimento por *status epilepticus* e febre. Diazepam, fenitoína e ceftriaxona foram prescritos inicialmente. A pesquisa no líquido revelou presença de sete leucócitos, 150 mg/dL de proteínas, 1 mg/dL de glicose e cocos Gram positivos. Em tomografia de crânio, foram observados sinais hipodensos em cerebelo, lobo temporal e núcleos de base à esquerda, sugerindo vasculite infecciosa por meningite pneumocócica. Após o quadro agudo da encefalite, a criança desenvolveu uma trombose e necessitou de anticoagulação com enoxaparina e, posteriormente, com varfarina. Dez dias de tratamento com o segundo fármaco foram necessários para atingir relação normalizada internacional (RNI) terapêutica, tendo sido realizados cinco ajustes de dose desde a primeira prescrição de varfarina.

Comentários: Os fatores de risco determinantes para necessidade de doses maiores de varfarina foram idade e uso de nutrição enteral. Fenobarbital e prednisona também podem ter contribuído para o uso de uma das maiores doses de varfarina já relatadas na literatura. Apesar da importância dos testes de polimorfismo genético, os pediatras devem estar atentos para identificar os fatores que contribuem para a prescrição de maiores doses de varfarina, de forma a minimizar os riscos de trombose, reduzindo os custos com internação e exames laboratoriais.

Palavras-chave: Varfarina; Pediatria; Sangramento; Trombose; Criança; Interações medicamentosas.

ABSTRACT

Objective: To report a case of a 4-month old girl that required 0.7 mg/kg/day (5 mg) of warfarin and discuss relevant risk factors for requiring higher doses.

Case Description: In November 2015, a 5 kg female infant (36-week preterm) was admitted to the hospital due to status epilepticus and fever. Diazepam, phenytoin and ceftriaxone were prescribed. Cerebrospinal fluid contained 7 leukocytes, 150 mg/dL proteins, 1 mg/dL glucose and gram positive cocci were observed. Cranial tomography suggested hypodense signs in the cerebellum, right temporal lobe and left basal nuclei, which was consistent with pneumococcal meningitis-induced infectious vasculitis. She required low molecular weight heparin and warfarin for post-encephalitis thrombosis. About 10 days were required to achieve therapeutic INR, and warfarin was adjusted five times since the initial prescription.

Comments: The risk factors for higher warfarin doses were age and enteral tube feeding. Phenobarbital and prednisone might also have contributed with one of the highest warfarin dose ever reported. Despite current importance given to genetics testing, clinicians should attempt to identify common contributing factors for prolonged non-therapeutic INR, to minimize the risk of coagulation, and to reduce costs of hospital stay and laboratory exams.

Keywords: Warfarin; Pediatric; Bleeding; Thrombosis; Child; Drug interactions.

*Autor correspondente. E-mail: okumura.lucas@gmail.com (L.M. Okumura).

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

Recebido em 14 de novembro de 2016; aprovado em 12 de março de 2017; disponível on-line em 25 de outubro de 2017.

INTRODUÇÃO

A varfarina é uma mistura racêmica de dois enantiômeros ativos (R e S-varfarina) que atuam pela inibição da vitamina K redutase e reduzem a atividade e síntese de fatores de coagulação.¹ É amplamente utilizada para prevenir e tratar eventos tromboembólicos causados por válvulas cardíacas artificiais, cirurgia pós-Fontan, trombose portal e trombose associada à vasculite em pediatria.² Bebês requerem $0,33 \pm 0,2$ mg/kg/dia de varfarina para atingirem a relação normalizada internacional (RNI).³

Este estudo buscou relatar um caso de uma criança de quatro meses que necessitou de varfarina 0,7 mg/kg/dia e discutir fatores de risco relevantes para doses mais elevadas.

DESCRIÇÃO DO CASO

Em novembro de 2015, uma criança do sexo feminino pesando 5 kg (pré-termo de 36 semanas) foi internada no hospital em estado epilético e com febre. Diazepam, fenitoína e ceftriaxona foram prescritos. O líquido cefalorraquidiano continha sere leucócitos, proteínas a 150 mg/dL, glicose a 1 mg/dL e cocos Gram-positivos. A tomografia craniana mostrou sinais hipodensos no cerebelo, lobo temporal direito e núcleos basais esquerdos, o que era consistente com vasculite infecciosa induzida por meningite pneumocócica. Histórico médico relevante incluía a exposição vertical ao HIV (quatro cargas virais sequenciais indetectáveis durante o seguimento).

Ela permaneceu na unidade de cuidados intensivos por 18 dias até que a terapia de suporte não fosse mais necessária. No momento da alta na enfermaria pediátrica, estava em nutrição enteral, prednisona após a dose alta de dexametasona, fenobarbital 5 mg/kg/dia e enoxaparina (HBPM) 1 mg/kg q12h, para trombose pós-meningoencefalite.

Em 15 de dezembro, a varfarina 0,2 mg/kg/dia foi superada com HBPM e ajustada para RNI (Figura 1). Do dia 21 ao dia 23, ela recebeu 0,3 mg/kg de varfarina, mas a RNI permanecia inalterada. No dia 24, ela foi autorizada a comer (suplementos, de acordo com as prescrições dietéticas) e receber medicamentos por via oral, quando a RNI começou a subir para os níveis terapêuticos. A partir do dia 27 até o 30, ela recebeu 0,7 mg/kg de varfarina e teve alta com RNI = 2,3, após sessão de educação do farmacêutico clínico. Em resumo, dez dias de tratamento com o segundo fármaco foram necessários para atingir RNI terapêutica, tendo sido realizados cinco ajustes de dose desde a primeira prescrição de varfarina.

DISCUSSÃO

Estudos anteriores³⁻⁶ ilustram a influência de fatores de risco isolados nos requerimentos de doses elevadas de warfarina.

Nenhum desses relatórios demonstrou a influência sinérgica de múltiplos fatores de risco que resultassem em doses mais altas ou múltiplos ajustes na análise multivariada.

Quanto à interação entre fármacos, o fenobarbital poderia ter contribuído para a maior dose da varfarina já reportada na Literatura, uma vez que a interação da droga no CYP como mecanismo inibidor enzimático já é conhecida.³ Paradoxalmente, o uso de corticosteroides poderia colaborar para requisitos de doses menores de varfarina para alcançar os níveis terapêuticos da RNI, como já se observou em pacientes com polimorfismos no CYP2C9.⁷ No entanto, neste caso, o uso de prednisona e a estratégia de redução da dose não afetou significativamente as alterações na RNI ou nas doses de varfarina (Figura 1).

Os fatores de risco determinantes para doses mais altas de varfarina foram idade e alimentação enteral. Existem também os fatores relacionados à idade, como o fato de se tratar de um bebê³ e necessitar de doses mais altas de varfarina ($\sim 0,3$ mg/kg) do que crianças mais velhas (0,08 mg/kg). O mecanismo exato dessa discrepância ainda não está claro, mas pode guardar relação⁴ com o desenvolvimento do fígado.

Administração enteral de varfarina tem sido associada a doses mais elevadas da droga (0,28 mg/kg) em comparação³ a crianças que não estão em alimentação enteral (0,16 mg/kg). No presente caso, a RNI alcançou níveis terapêuticos após a remoção do tubo enteral (dia 24). Vale ressaltar que, antes do dia 23, um fonoaudiólogo foi consultado para verificar a possibilidade de passar do tubo enteral para a dieta oral, que consistia em nutrição baseada em suplementos de acordo com diretrizes de um nutricionista (a amamentação não era permitida devido ao risco de transmissão vertical do HIV). Assim, a criança recebeu intervenções de estímulo oral e o risco de aspiração foi excluído antes de se iniciar a nutrição oral.

Curiosamente, os controles (tempo de trombina) foram sempre os mesmos durante a internação (12,2s), e a paciente não era elegível para investigação de coagulopatia, já que a vasculite infecciosa tinha sido a principal causa da trombose. Além disso, a paciente poderia ser candidata a avaliações de polimorfismos de VKORC1 e CYP2C9, que se associam a diferentes requisitos de dosagem de varfarina.⁶ No entanto, esse exame não é feito rotineiramente em nossa instituição e mais estudos em crianças são necessários.^{6,8} Vale ressaltar que o exame de polimorfismo de VKORC e CYP2C9 foi emitido como teste laboratorial essencial antes de iniciarmos a varfarina.^{9,10} Embora o valor clínico tenha sido associado com segurança melhorada,^{9,10} a relação custo-efetividade¹¹ do teste universal de pacientes que iniciarão terapia com antagonistas da vitamina K ainda deve ser determinada, especialmente nos sistemas públicos de saúde. Um ensaio randomizado¹¹ de testes de rotina para polimorfismo de VKORC e CYP2C9 também

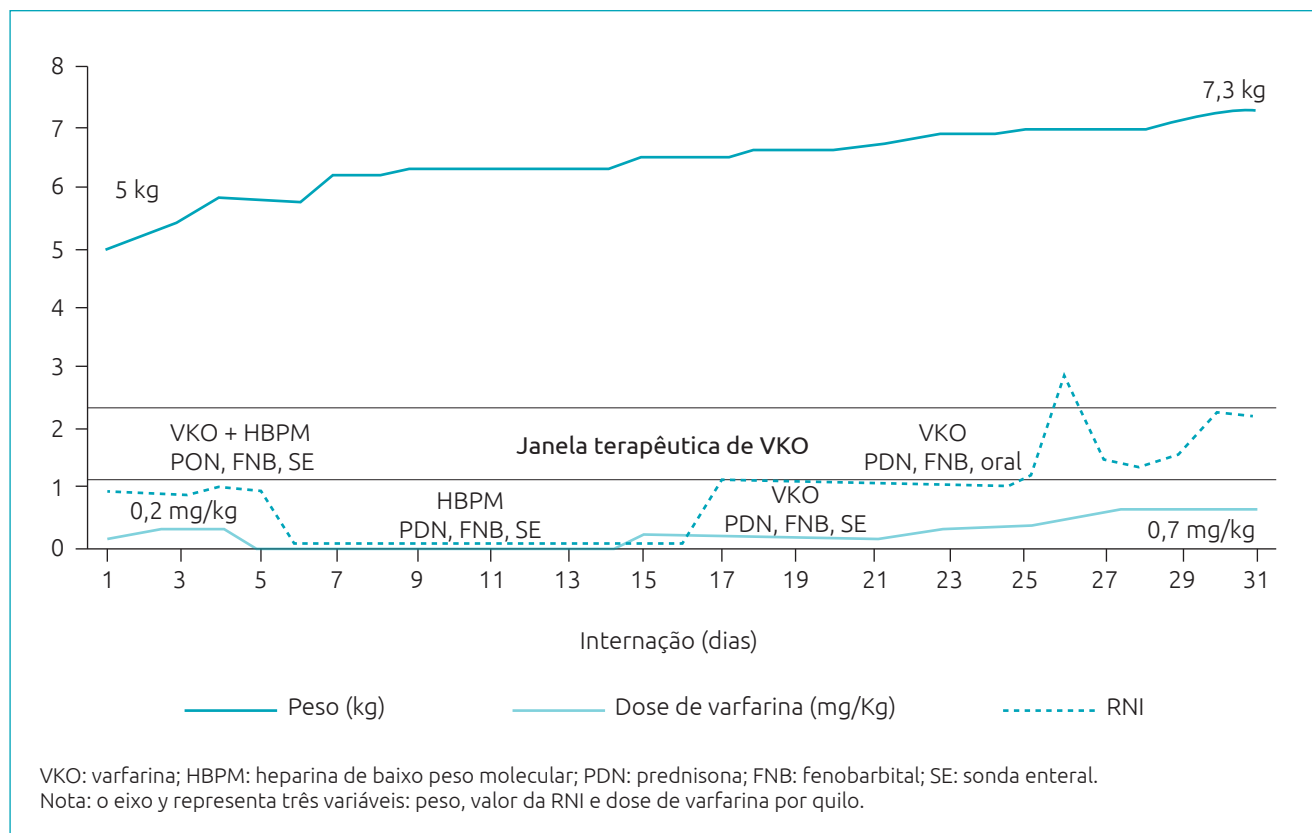


Figura 1 Variação do RNI e da dosagem de varfarina.

analisará a eficiência econômica dessa tecnologia no Brasil, a fim de avaliar a precedência de tal informação farmacogenética.

Os clínicos devem tentar identificar fatores contribuintes para RNI não terapêutica prolongada, para minimizar o risco de coagulação e reduzir os custos com internação e exames laboratoriais. Embora o teste de polimorfismo relacionado à varfarina esteja ganhando espaço na Pediatria, com base no relatório de caso apresentado, a avaliação de fatores de risco não-genéticos ainda é essencial e potencialmente gerenciável. Outras medidas efetivas para a prevenção de eventos adversos relacionados à terapia com varfarina devem incluir serviços integrados de internação e ambulatórios de anticoagulação, bem

como utilizar sistemas informatizados de emissão de pedidos médicos com alertas para garantir que os pacientes alcancem os níveis desejados de anticoagulação.^{12,13}

Financiamento

No momento em que este artigo foi escrito, LMO era residente em farmácia pediátrica PGY4 na Residência Multiprofissional Integrada em Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, onde recebia bolsa mensal do Ministério da Educação.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

- Holford NH. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. Understanding the dose-effect relationship. *Clin Pharmacokinet*. 1986;11:483-504.
- Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children. *Chest*. 2012;141: e737S-801S.
- Streif W, Andrew M, Marzinotto V, Massicotte 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.
- Takahashi H, Ishikawa S, Nomoto S, Nishigaki Y, Ando F, Kashima T, et al. Developmental changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin enantiomers in Japanese children. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;68:541-55.

5. Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh J. Interactions of warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med.* 1994;121:676-83.
6. Zhang J, Tian L, Zhang Y, Shen J. The influence of VKORC1 gene polymorphism on warfarin maintenance dosage in pediatric patients: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2015;136:955-61.
7. Ruud E, Holmstrøm H, Bergan S, Wesenberg F. Oral anticoagulation with warfarin is significantly influenced by steroids and CYP2C9 polymorphisms in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50:710-3.
8. Moreau C, Bajolle F, Siguret V, Lorient MA, Bonnet D. Genetic resistance to warfarin therapy masked by amiodarone in a 2-year-old girl with mitral valve replacement. *J Thromb Haemost.* 2013;11:555-72.
9. Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gage BF, Scott SA, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90:625-9.
10. Shaw K, Amstutz U, Kim RB, Lesko LJ, Turgeon J; CPNDS Clinical Recommendation Group, et al. Clinical Practice Recommendations on Genetic Testing of CYP2C9 and VKORC1 Variants in Warfarin Therapy. *Ther Drug Monit.* 2015;37:428-36.
11. Marcatto LR, Sacilotto L, Bueno CT, Facin M, Strunz CM, Darrieux FC, et al. Evaluation of a pharmacogenetic-based warfarin dosing algorithm in patients with low time in therapeutic range - study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:224.
12. Jones S, McLoughlin S, Piovesan D, Savoia H, Monagle P, Newall F. Safety and Efficacy Outcomes of Home and Hospital Warfarin Management Within a Pediatric Anticoagulation Clinic. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016;38:216-20.
13. Miller AM, Boro MS, Korman NE, Davoren JB. Provider and pharmacist responses to warfarin drug-drug interaction alerts: a study of healthcare downstream of CPOE alerts. *J Am Med Inform Assoc.* 2011;18 Suppl 1:i45-50.