

# Elevação da razão normalizada internacional por interação medicamentosa em paciente crítico de unidade de terapia intensiva: relato de caso

## Elevation of the International Normalized Ratio for drug interaction in critically ill intensive care unit patients: report of a clinical case

Alisson Menezes Araujo Lima<sup>1</sup> , Aline Maria Parente de Freitas Veras<sup>1</sup> , Natalha Nayane de Oliveira Pinheiro<sup>2</sup> , Jéssica Bezerra da Costa<sup>2</sup> , Sandna Larissa Freitas dos Santos<sup>2</sup> , Athila Wesley Lima Lacerda<sup>2</sup> 

1. Farmácia Clínica da Maternidade Escola Assis Chateaubriand, Fortaleza, CE, Brasil. 2. Residência Multiprofissional em Atenção Hospitalar à Saúde pela Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), Fortaleza, CE, Brasil.

### Resumo

**Relato de caso:** o caso relatado apresenta uma paciente com uso de anticoagulantes e antimicrobianos que resultou na elevação dos valores do parâmetro de tempo de protombina e razão normalizada internacional, associados às condições hemodinâmicas. **Conclusão:** a interação medicamentosa foi identificada por um farmacêutico clínico e comunicada à equipe médica, que alterou a prescrição, observando-se melhora nos exames.

**Palavras-chave:** Unidades de Terapia Intensiva. Transtornos da Coagulação Sanguínea. Serviço de Farmácia Hospitalar.

### Abstract

**Case report:** the case report shows a patient with anticoagulants and antimicrobials that resulted in the elevation of the values of the prothrombin time parameters and INR, associated with hemodynamic conditions. **Conclusion:** the drug interaction was identified by the clinical pharmacist; the medical team changed the prescription, and an improvement in the exam results was observed.

**Key words:** Intensive Care Units. Blood Coagulation Disorders. Pharmacy Service, Hospital.

### INTRODUÇÃO

Paciente em estado clínico crítico é aquele que apresenta comorbidades de um ou mais órgãos vitais, com instabilidade hemodinâmica, necessitando de cuidados intensos e controle vital com maior frequência. Além dos riscos relacionados à complexidade da terapia, que pode ser administrada por meio de caráter invasivo, é comum a ocorrência de eventos que podem piorar as condições clínicas desses pacientes<sup>1</sup>.

Os eventos tromboembólicos estão entre as principais causas de mortes evitáveis em pacientes hospitalizados, sendo o pós-operatório um importante fator de risco. Pensando na condição clínica de um paciente crítico, percebe-se a importância da prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) e tromboembolismo pulmonar (TEP), a qual deve ser feita com medicamentos anticoagulantes. Além disso, é de extrema necessidade o monitoramento dos níveis de anticoagulação<sup>2</sup>.

O Tempo de Protrombina ou Tempo de Atividade da Protrombina (TAP) e a Razão Normalizada Internacional (INR) são as medidas laboratoriais utilizadas para avaliar a via extrínseca

da coagulação<sup>3</sup>. O principal objetivo é a prevenção de eventos tromboembólicos, como Trombose Venosa Profunda (TVP), com o menor risco hemorrágico. A metodologia do teste, por meio da mensuração do INR e a análise laboratorial com coagulômetros de amostra do sangue venoso e o nível adequado de INR para uma anticoagulação eficaz e segura, em diversas indicações, está no intervalo de 2,0 a 3,0<sup>4</sup>.

Mesmo com o advento dos novos anticoagulantes orais, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), ao avaliar e comparar com os tratamentos anticoagulantes já preconizados, relatou que as evidências atualmente disponíveis sobre eficácia e segurança dos novos anticoagulantes orais (apixabana, dabigatrana e rivaroxabana) para prevenção de AVC isquêmico são baseadas em ensaios clínicos fase III de não inferioridade. Não foram localizadas, até o momento, evidências estatisticamente significativas para apixabana e rivaroxabana em relação ao desfecho prevenção de AVC isquêmico. As vantagens oferecidas pelos novos

**Correspondente:** Alisson Menezes Araujo Lima. Rua Coronel Nunes de Melo, S/n - Rodolfo Teófilo, Fortaleza - CE, 60430-270. E-mail: farmalisson@gmail.com

**Conflito de interesse:** Não há conflito de interesse por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 8 Dez 2018; Revisado em: 7 Abr 2019; 7 Jun 2019 Aceito em: 1 Jul 2019

anticoagulantes incluem a conveniência de não necessitar de testagem rotineira da coagulação (INR) e a ausência de interações com alimentos. Entre as desvantagens, além de seus maiores custos, destacam-se a impossibilidade de uso em pacientes com insuficiência renal grave, o uso em duas doses diárias, a impossibilidade de controlar seu efeito por testes laboratoriais e a ausência de antídoto em alguns casos. Em relação à dabigatrana, os efeitos gastrointestinais impossibilitam o uso em uma parcela dos pacientes<sup>5</sup>.

## RELATO DO CASO

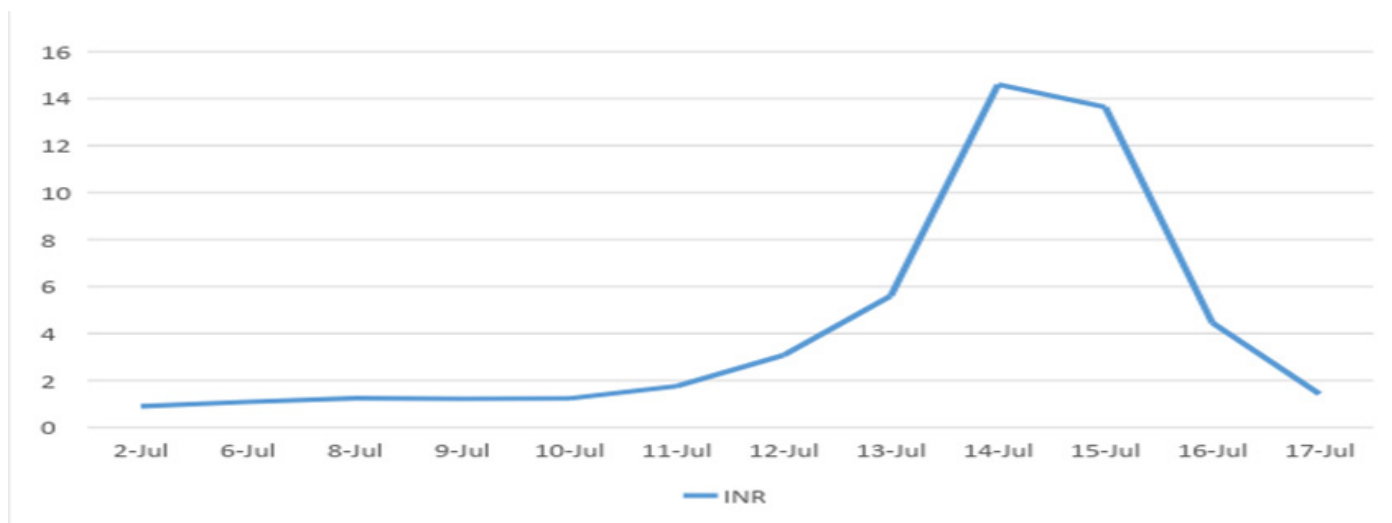
Paciente do sexo feminino, 41 anos, com histórico de seis gestações, sendo o desfecho de umas delas o aborto, foi admitida na UTI em pós-operatório de curetagem por abortamento infectado, tendo seu caso evoluído para Insuficiência Renal Aguda Dialítica, Insuficiência Respiratória Aguda, Hepatopatia isquêmica e TVP em Membro Superior Direito. Após 29 dias de internação na UTI, a paciente foi transferida para enfermaria.

Baseado no quadro clínico na UTI, foram prescritos antimicrobianos e terapia anticoagulante com varfarina e bomba de infusão de heparina sódica. No primeiro dia de internação

na enfermaria, devido ao quadro da paciente, a equipe médica optou por adicionar à terapia antimicrobiana fluconazol e levofloxacina. Os exames laboratoriais de coagulação foram analisados e encontravam-se sem alterações. Além disso, a paciente estava em uso dos medicamentos Polimixina B, Amicacina, Teicoplanina e Omeprazol para condicionamento de seu quadro clínico.

No entanto, após o uso concomitante, por três dias, dos anticoagulantes, fluconazol e levofloxacina, indicados para tratamento de sete dias, a paciente queixou-se de aperto no peito e parestesia em região oral e membro superior direito. Nesse período, os exames de coagulação começaram a apresentar alterações significativas, Tempo de Protrombina = 67,2 segundos e Razão Normalizada Internacional = 5,6 (INR) e, dessa forma, houve a introdução da vitamina K, e a heparina e a varfarina foram suspensas para a avaliação dos exames de coagulação, retornando à prescrição dois dias depois em concentrações reduzidas. Entretanto, os resultados do INR continuaram elevados e, no decorrer dos dias, o valor do INR chegou a ficar maior que 14 (gráfico 1). Não houve alteração da via de administração dos medicamentos até a transferência da paciente.

**Gráfico 1.** Alargamento do INR devido à interação medicamentosa decorrente do uso concomitante de fluconazol, levofloxacina e varfarina.



**Legenda:** 1- dia 10 jul: início dos antimicrobianos já em uso de anticoagulantes; 2: dia 14 jul - suspensão do anticoagulante; 3: dia 16 jul - suspensão dos antimicrobianos.

Diante do caso, a equipe multiprofissional se reuniu para discutir, momento em que o farmacêutico clínico analisou a prescrição médica e observou o uso simultâneo dos medicamentos mencionados, sendo feita a verificação das interações entre eles, tendo como principal efeito o alargamento do INR. A base de dados utilizada para verificação de interações medicamentosas foi o MICROMEDEX<sup>6</sup>, que classificou as interações como graves (no quesito gravidade) e excelente (no quesito documentação), trazendo um ótimo respaldo para intervenção farmacêutica.

O caso foi discutido pela equipe multiprofissional composta por médico, enfermeiro, farmacêutico e nutricionista, ocasião

em que a relação risco-benefício da paciente foi avaliada por todos os profissionais. Considerando a relevância da interação classificada como grave, a conduta tomada foi a suspensão da terapia anticoagulante, a revisão dos exames periodicamente e o término dos antimicrobianos, uma vez que a sintomatologia da infecção se encontrava resolvida. Após a suspensão dos medicamentos, os exames de coagulação começaram a normalizar-se. Não foi verificada nenhuma causalidade da ocorrência do evento com os outros medicamentos utilizados; além disso, não houve realização de antibiograma, não sendo possível evidenciar a sensibilidade do espectro necessário para a terapia da infecção.

Para classificar causalidade do evento, foi utilizado o Algoritmo de Naranjo<sup>7</sup> que tem a finalidade de buscar informações sobre a reação adversa ao medicamento, apresentando uma escala de probabilidade que inclui a sequência cronológica entre a administração do medicamento suspeito e o surgimento de manifestações clínicas, a plausibilidade da relação de causalidade (levando em consideração a descrição prévia da reação na literatura médica ou as propriedades farmacológicas conhecidas do medicamento). A ferramenta apresenta uma pontuação de acordo com as informações em que maior ou igual a 9 é considerada definida; entre 5 e 8 é provável; entre 1 e 4 é possível; e menor ou igual a 0 é apresentada como duvidosa. De acordo com os dados obtidos e analisados, constatou que o evento atingiu pontuação 6 e foi classificado com provável.

## DISCUSSÃO

A terapia de escolha para tratamento da TVP na paciente foi a com heparina não fracionada, por via endovenosa, associada à varfarina, anticoagulante oral de escolha para o tratamento e a prevenção de complicações trombóticas<sup>8</sup>. A varfarina atua inibindo a síntese da vitamina K e dos fatores de coagulação no fígado, além de diminuir a produção de proteínas anticoagulantes. É predominantemente eliminada pelo fígado tendo um metabolismo dependente do citocromo P450A. Dessa forma, esse medicamento possui o risco de sangramento como principal reação adversa, devido ao alargamento do INR e sua metabolização hepática<sup>9</sup>.

Foi verificado que ambos os antimicrobianos, quando associados ao anticoagulante oral, podem aumentar o risco de sangramento. De acordo com o Micromedex<sup>6</sup>, fluconazol, como um inibidor do CYP3A4, aumenta as concentrações plasmáticas da varfarina, um substrato do CYP3A4, e conseqüente aumento do INR e do TAP, podendo elevar o risco de hemorragia.

Schelleman et al<sup>10</sup>. mostraram, em sua pesquisa de pós-comercialização, relatos de pacientes que receberam fluconazol com varfarina da ocorrência de hematomas, epistaxe, sangramento gastrointestinal, hematúria e melena. No estudo de caso-controle realizado por Baillargeon et al<sup>11</sup>, com usuários contínuos de varfarina com 65 anos ou mais, houve um

aumento de 4,5 vezes no risco de sangramento, requerendo hospitalização com exposição a antifúngicos azólicos, incluindo o fluconazol.

Outro estudo de caso-controle apresentou um aumento de 48% do risco de sangramento, requerendo hospitalização com exposição a qualquer terapia com antibióticos<sup>4</sup>. Estudos mostram que o mecanismo da interação de levofloxacina e varfarina sugere a alteração na flora intestinal que sintetiza a vitamina K<sup>12</sup>. Baillargeon et al<sup>11</sup>, nessas situações, sugerem a substituição de levofloxacina por um antibiótico com um perfil de baixo risco para sangramento, como clindamicina e cefalexina. Quando não for possível, devem-se monitorar aumentos no INR e tempo de protrombina.

A percepção da ocorrência de interações medicamentosas em pacientes críticos deve ser adotada pela equipe multiprofissional; porém, o farmacêutico tem habilidade de identificação e manejo clínico no acompanhamento frequente e individualizado no uso múltiplo de medicamentos associados a condições desfavoráveis dos pacientes em UTI com vistas em uso de outro antimicrobiano com o mesmo espectro da quinolona, acompanhamento da evolução clínica da paciente, monitoramento dos exames laboratoriais e vigilância de erros de medicação<sup>11</sup>. Além disso, constata-se a necessidade de melhoria no sistema de distribuição de medicamentos da instituição, como estratégia de monitoramento e eventual barreira de falhas dos eventos negativos que, por meio de uma análise criteriosa da prescrição e monitoramento efetivo, preveniria a interação e os possíveis danos à paciente<sup>13</sup>.

Levando-se em consideração os altos riscos para erros de medicamentos e reações adversas a medicamentos, devido à natureza crítica de suas doenças, à polifarmácia, à utilização de medicamentos de alto risco e a uma frequência alta de mudanças na farmacoterapia, o farmacêutico é capacitado a contribuir para o cuidado do paciente por revisar e fazer recomendações, racionalizar a terapia medicamentosa, com o objetivo de maximizar a segurança e os resultados terapêuticos<sup>14</sup>.

Este relato de caso foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição com o número do Parecer: 3.046.226.

## REFERÊNCIAS

1. Safavi K, Wiener-Kronish J, Hanidziar D. The Complexity and Challenges of Intensive Care Unit Admissions and Discharges: Similarities With All Hospitalized Patients. *JAMA Intern Med.* 2018 Oct; 178(10): 1399-1400. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.3674
2. Vitor SKS, Daou JP, Góis AFT. Prevenção de tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda e embolia pulmonar) em pacientes clínicos e cirúrgicos. *Diagn. Tratamento.* 2016; 21(2): 59-64.
3. Flato UAP, Buhatem T, Merluzzi T, Bianco ACM. Novos anticoagulantes em cuidados intensivos. *Rev. Bras. ter. intensiva.* 2011; 23(1): 68-77. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2011000100012.
4. Araújo ACO, Domingues RB, Bellen BV. Determinação do INR: comparação entre método convencional e dispositivo portátil. *J Vasc Bras.* 2014 Abr-Jun; 13(2):88-93. doi: http://dx.doi.org/10.1590/jvb.2014.051.
5. CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Consulta Pública de número 82. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio\_Anticoagulantes\_final.pdf Acessado em 03/05/2019.
6. Micromedex 2.0 [Internet]. Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics Inc. 2013. Fluconazole, levofloxacin and warfarin.; [citado em 2018 Ago 22]. Disponível em: https://www.micromedexolutions.com/home/dispatch.
7. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. Method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1981; 30(2): 239-245. doi: 10.1038/clpt.1981.154.
8. Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular. *Trombose Venosa*

## 439 Elevação da razão normalizada internacional por interação medicamentosa

Profunda: Diagnóstico e Tratamento. São Paulo: SBACV; 2011.

9. Qmar A, Vaduganathan M, Greenberger NJ, Giugliano RP. Oral Anticoagulation in Patients With Liver Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 15; 71(19): 2162-75. doi: doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.023.

10. Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, Han X, Kimmel SE, Hennessy S. Warfarin with fluoroquinolones, sulfonamides, or azole antifungals: interactions and the risk of hospitalization for gastrointestinal bleeding. *Clin Pharmacol Ther*. 2008 Nov; 84(5):581-588. doi: 10.1038/clpt.2008.150.

11. Baillargeon J, Holmes HM, Lin YL, Raji MA, Sharma G, Kuo YF. Concurrent use

of warfarin and antibiotics and the risk of bleeding in older adults. *Am J Med* Feb, 2012; 125(2):183-189. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.08.014.

12. Lane MA: Serious bleeding events due to warfarin and antibiotic co-prescription in a cohort of veterans. *Am J Med* Jul, 2014; 127(7):657-663.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.01.044.

13. Saraiva DMRF. Erros de Medicação: tipos, taxonomia, impacto, causalidade e estratégias de gestão do risco. *Egitania Scientia*. 2016 Jul-Dec: 7-22.

14. Medeiros RA, Moraes JP. Intervenções farmacêuticas em prescrições médicas na Unidade de Terapia Intensiva. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde* São Paulo. 2014 Jun; 5(2): 26-29.

### Como citar este artigo/How to cite this article:

Lima AMA, Veras AMPE, Pinheiro NNO, Costa JB, Santos SLF, Lacerda AWL. Elevação da razão normalizada internacional por interação medicamentosa em paciente crítico de unidade de terapia intensiva: relato de caso. *J Health Biol Sci*. 2019 Out-Dez; 7(4):436-439.