

# INTOXICAÇÃO POR VARFARINA: RELATO DE CASO

## WARFARIN INTOXICATION: A CASE STUDY

AMANTINA APARECIDA VAIS<sup>1</sup>, ELLEN PRISCILLA DOS SANTOS CUNHA<sup>1\*</sup>, JHENIFER APARECIDA SUCUPIRA<sup>1</sup>, JUSSÂNIA NATALI TONSIS LABBADO<sup>2</sup>

1. Acadêmicas do Curso de Medicina da Faculdade Ingá; 2. Médica residente de Clínica Médica do Hospital Metropolitano de Sarandi.

\* Rua Deputado Ardinal Ribas, n 36, Maringá, Paraná, Brasil. CEP: 87030-100. [ellenpcunha@hotmail.com](mailto:ellenpcunha@hotmail.com)

Recebido em 21/09/2015. Aceito para publicação em 29/11/2015

### RESUMO

O relato abaixo discorre sobre uma paciente de 32 anos, do sexo feminino em tratamento crônico com varfarina devido colocação de válvula cardíaca mecânica. A paciente em questão apresentou sinais de distúrbios da coagulação após superdosagem do fármaco. Muitos estudos relatam que isto ocorre por uso incorreto do medicamento e por sua grande interação com várias outras substâncias. Muito embora a descompensação hemodinâmica tenha se instalado neste caso, esta foi controlada com medidas efetivas, como o uso de vitamina K e suspensão da droga. Após otimização da dose medicamentosa correta para a paciente e controle dos exames laboratoriais, esta recebeu alta hospitalar.

**PALAVRAS-CHAVE:** Intoxicação, varfarina, aines, cumarínicos.

### ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate microbiological studies showing the effectiveness of file cleaning method after endodontic treatment and before sterilization. The systematic review used PUBMED, SCIELO, CAPS and GOOGLE SCHOLAR databases. Moreover library books database from Ingá University between 2000 and 2014. Based on the current literature review, a endodontic file cleaning protocol is necessary before the sterilization. In this way the sterilisation will be really efficient. The most cited protocol and more successful was obtained with the use of brushing associated with ultrasound. It should be performed for adequate cleaning of endodontic files to then be sterilized.

**KEYWORDS:** Cleanliness, files, disinfection, sterilisation, dirtiness.

## 1. INTRODUÇÃO

A varfarina é o anticoagulante mais utilizado no mundo.<sup>6</sup> Pertence ao grupo de cumarínicos, drogas antagonistas da vitamina K, que quando ativada, participa da cascata de coagulação.<sup>9</sup> No Brasil é administrada para prevenir e tratar eventos tromboembólicos, principalmente em pacientes com válvula mecânica, fibrilação atrial crônica, trombose venosa profunda, embolia pul-

monar e miocardiopatia dilatada.<sup>9</sup>

A intoxicação pela varfarina ocorre principalmente em adultos. A droga tem alta biodisponibilidade, sendo comum sua interação medicamentosa com muitas outras classes, como anti-inflamatórios e antibióticos que podem aumentar sua potência. Além disso, são muito comuns os casos de overdose intencional.<sup>6</sup> A hemorragia é o efeito adverso mais comum do anticoagulante em questão, podendo ocorrer em membranas mucosas, região subconjuntival, na forma de hematúria, epistaxe e equimoses em casos mais simples e hemorragia gastrointestinal, intracraniana e sangramento retroperitoneal em casos mais graves.<sup>6</sup> Por esses e outros motivos apresentados no artigo, o monitoramento dos efeitos da varfarina devem ser realizados continuamente, principalmente através do INR (International Normalized Ratio), critério padronizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) desde 1982.<sup>9</sup>

Este artigo tem como objetivo o relato de caso de intoxicação por varfarina e através de revisão bibliográfica de livros, revistas, periódicos e sites de literatura científica, identificar as principais causas dessa intoxicação e seus principais sinais e sintomas. Além disso, é de suma importância o controle laboratorial rigoroso e periódico em pacientes com uso crônico de anticoagulantes.

## 2. RELATO DE CASO

G.M.R., 32 anos, sexo feminino, residente na cidade de Sarandi-PR, foi admitida no Pronto Socorro do Hospital Metropolitano referindo um quadro de dispnéia há mais de uma semana, associada a epistaxe, hematúria e melena há 3 dias. Este se iniciou logo após episódio gripal, quando a paciente auto medicou-se com nimesulida e paracetamol, e, por iniciativa própria, aumentou a dose de varfarina, fármaco que usava há 7 anos devido um reparo cardíaco com colocação de válvula mecânica. Apresentou desde então icterícia, dor abdominal e edema de membros inferiores. Ao exame físico, encontrava-se em regular estado geral, afebril, lúcida e orientada em tempo e espaço, icterícia e hidratada. A ausculta pulmonar revelava murmúrios vesiculares reduzidos bilateral-

mente e estertores crepitantes em ambas as bases pulmonares, devido à pneumonia instalada. Demais aparelhos sem alterações. A tabela a seguir expõe os resultados dos exames laboratoriais em sequência cronológica:

**Tabela 1.** Sequência de hemograma. É possível analisar através desta a correção da anemia instalada na paciente devido a intoxicação pela varfarina.

#### HEMOGRAMA

	1º dia	2º dia	3º dia	5º dia
Hb	10,5g/dL	8,5g/dL	8,8g/dL	9,3g/dL
Ht	33,2%	25,1%	25,9%	27,8%
Leucócitos	12.000/mm <sup>3</sup>	6.400/mm <sup>3</sup>	7.400/mm <sup>3</sup>	8.500/mm <sup>3</sup>
Plaquetas	218.000/mm <sup>3</sup>	270.000/mm <sup>3</sup>	380.00/mm <sup>3</sup>	376.000/mm <sup>3</sup>

**Tabela 2:** Sequência de exames laboratoriais. Os valores de TAP e INR foram regularizando com os dias de acordo com as otimizações das doses de varfarina, até atingir ponto ótimo para paciente em questão, diminuindo assim o risco de eventos tromboembólicos e possibilitando a alta hospitalar.

	1º dia	2º dia	3º dia	5º dia	9º dia	11º dia	12º dia
Bilirrubina total		3,70 mg/dL		3,00 mg/dL			
Bilirrubina direta		2,00 mg/dL		1,70 mg/dL			
Bilirrubina indireta		1,70 mg/dL		1,30 mg/dL			
Creatinina		1,60 mg/dL		1,35 mg/dL			
Tap	124 s	30,1 s	15 s	12,5 s	13 s	14 s	19,5 s
INR	11,37	2,99	1,26	1,00	1,14	1,14	1,74
Kptt		73 s		38 s			
TGO				60 U/L			
TGP				40 U/L			

Em um primeiro momento foi realizado a total suspensão da varfarina, administrado vitamina K para o controle do INR e reversão da ação do anticoagulante. Além disso, como esquema terapêutico, foi administrado carvedilol, aldactone, enoxaparina 40 mg subcutâneo 1 vez ao dia e levofloxacin. No 5º dia de tratamento hospitalar, foi reiniciado o uso de varfarina na dose de 5 mg. Nos dias posteriores, seguiu-se o esquema: 6,25 mg e 5 mg em dias alternados. Depois, aumentou-se para 7,5 mg e 5 mg também em dias alternados.

As doses de varfarina indicadas foram monitorizadas periodicamente através de TAP e INR. Após regulação destes valores, dentro dos critérios estabelecidos pela Diretriz Brasileira de Valvopatias de 2011, para portadores de válvula mecânica, e melhora significativa do quadro de icterícia, paciente recebeu alta hospitalar, com

encaminhamento para cardiologista para dar seguimento ao tratamento ambulatorial.

### 3. DISCUSSÃO

A varfarina tem início de ação previsível e boa biodisponibilidade.<sup>8</sup> Seu mecanismo de ação consiste em antagonizar a vitamina K, interrompendo a carboxilação dos fatores II, VII, IX, X da coagulação, levando à formação de fatores inativos. Este fármaco é metabolizado no fígado, sendo excretado pela urina e fezes.<sup>5</sup> É eficaz na prevenção e tratamento de trombozes venosas profundas e tromboembolia em pacientes com fibrilação atrial, válvulas cardíacas artificiais, cateteres situados em veias centrais, bem como em pacientes que sofreram infarto do miocárdio. Seu uso deve ser monitorizado de forma cautelosa e periódica, evitando a superdosagem que pode causar sangramentos. Nesse caso, a retirada imediata da terapia com varfarina e substituição por heparina é indicada. Somente após controle dos eventos hemorrágicos é possível reiniciar terapia cumarínica em dose baixa, continuando o tratamento com heparina em 2-3 dias posteriores. A dose de varfarina pode ser aumentada gradualmente com o decorrer o tratamento, a fim de aperfeiçoá-la de acordo com a melhora clínica do paciente.<sup>6</sup> O controle realizado simultaneamente é feito através da medida do tempo de ação da trombina (TAP), expresso pelo INR. Os principais fatores de risco para sangramento em pacientes recebendo cumarínicos são níveis elevados de INR > 5 e idade avançada.<sup>2</sup> Medicamentos como anti-inflamatórios podem cursar com interação medicamentosa, que são definidas como a modulação da atividade farmacológica de um determinado medicamento pela administração prévia ou concomitante de outro medicamento. Quando ocorre interação, as propriedades farmacológicas (efeito) de um dos medicamentos ou de ambos são aumentadas ou reduzidas. O medicamento que precipita a interação é denominado medicamento precipitante, enquanto que o medicamento cuja ação é afetada é conhecido como medicamento objeto.<sup>4</sup> O anti-inflamatório aumenta a atividade anticoagulante da varfarina podendo levar à graves quadros de intoxicação.<sup>3</sup> O risco de sangramento aumenta com a intensidade e a duração da terapia anticoagulante, o uso de outros remédios que interferem na hemostasia e a presença de fonte anatômica de sangramento. Pacientes em uso de varfarina devem ser informados sobre os sinais e sintomas da intoxicação cumarínica, e deve-se efetuar uma monitoração laboratorial em intervalos frequentes durante doenças intercorrentes ou em caso de qualquer mudança na medicação ou dieta. Na prática clínica esta associação pode aumentar o risco de hemorragia em 5,8 vezes. Além disso, AINEs irritam a mucosa gástrica, o que também pode ocasionar sangramentos que se agravam perante o uso de varfarina. Este aumento do efeito anticoagulante, gerado pela associação com

AINEs, tem mecanismo incerto, mas possivelmente ocorre à diminuição do metabolismo hepático, e deslocamento dos anticoagulantes de suas proteínas plasmáticas. No estudo de Kyung e colaboradores (2010) com 98 pacientes, foi observado que ao iniciar o uso de um AINE em usuário de varfarina, pode ocorrer um aumento no valor do INR em 39,8% dos pacientes. Neste mesmo estudo, o AINE meloxicam apresentou maior INR se comparado com outros AINES, com isso aumentando o risco hemorrágico. Entre os AINES, o ácido acetilsalicílico (AAS) inibe a agregação plaquetária, podendo potencializar os efeitos da varfarina, aumentando o risco de hemorragias, como foi observado em estudos da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (SO-CESP,2003) e de Korolkovas (1994). Laksman (2012) indica um possível aumento do efeito anticoagulante da varfarina com celecoxibe, etoricoxibe, flubiprofeno, piroxicam e sulindaco, porém segundo Chung e colaboradores (2005), os AINES COX-2 seletivos, como o celecoxibe, podem ser uma opção mais adequada para associar-se com a varfarina, uma vez que produzem um aumento leve, mas não significativo do sangramento gastrointestinal.<sup>5</sup> Em casos de intoxicação mais severa, sintomas como dor abdominal aguda, hemorragia maciça (geralmente interna), choque e até coma podem ocorrer. É importante ressaltar que na intoxicação por cumarínicos não há petéquias, apenas equimoses e hematomas. A sintomatologia pode, no entanto, ser mais severa na presença de doença subjacente como parasitoses, anemia ou doença hepática. Nesta última, a hepatite medicamentosa causada pela intoxicação, apresenta características clínicas e laboratoriais típicas, como icterícia, alterações de enzimas hepáticas, colúria, adinamia e hiporexia. O tratamento da superdosagem pode ser feito com o uso de vitamina K, suspensão da droga, complexo protrombínico ou plasma fresco congelado, com o objetivo de levar o valor do INR a faixa terapêutica entre 2 e 3 em pacientes hígidos, e entre 2,5 e 3,5 em pacientes com válvulas mecânicas cardíacas.<sup>2</sup> Outros métodos disponíveis são esvaziamento gástrico por lavagem gástrica e uso de carvão ativado em doses repetidas associado a catárticos.

#### 4. CONCLUSÃO

Por ser um medicamento amplamente utilizado na clínica médica, a varfarina deve ser monitorizada de forma cautelosa e periódica, evitando-se a superdosagem pelo uso incorreto e interação com outras substâncias.<sup>1</sup> O uso de AINES associado à varfarina aumenta sua atividade anticoagulante, o que pode desencadear graves quadros de intoxicação.<sup>3</sup> É de suma importância ressaltar a associação entre a clínica e o controle laboratorial em pacientes com uso crônico do anticoagulante e sua suspensão quando os limites do INR desejado foram excedidos.

#### REFERÊNCIAS

- [01] Klack K, Carvalho JF. Vitamina K: metabolismo, fontes e interação com o anticoagulante varfarina. *Revista Brasileira Reumatologia*. 2006; 46(6):398-406.
- [02] Lourenço DM, Morelli VM, Vignal CV. Tratamento da superdosagem de anticoagulantes orais. *Arq Bras Cardiol*. 1998; 70(1):9-13.
- [03] Schalleberger JB, Pletsch MU. Riscos de uso indiscriminado de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). XXII Seminário de Iniciação Científica. 2014.
- [04] Kawano DF, *et al.* Acidentes com os medicamentos: como minimizá-los?. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2006; 42(4):487-95.
- [05] Schalleberger JB, *et al.* Interação medicamentosa entre os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e a varfarina: uma revisão. XXII Seminário de Iniciação Científica. 2014.
- [06] Olson KR, *et al.* Warfarin and super warfarin toxicity: background, etiology, epidemiology. *Medscape*. 2014; 1-7.
- [07] Caetano N. Guia de remédios. 8. ed. São Paulo: editora Escala. 2007; 703 p.
- [08] Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 12. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil. 2012; 2112 fls.
- [09] Molina FT, Júnior GZ. Anticoagulantes cumarínicos: ações, riscos e monitoramento da terapêutica. *SaBios: Rev Saúde e Biol*. 2014; 9(2):75-82.
- [10] Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz brasileira de valvopatias. 2011; 97(Supl.1):97.