



# Uso da vitamina K como rastreador de eventos adversos hemorrágicos por varfarina: um estudo de caso

Allan Carneiro de Souza<sup>1</sup>, Flávia Valéria dos Santos Almeida<sup>2</sup>, Sabrina Calil Elias<sup>1</sup>, Selma Rodrigues de Castilho<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Mestrado em Administração e Gestão da Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, RJ - Brasil

<sup>2</sup>Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro, RJ - Brasil

## RESUMO

O uso de varfarina requer monitoramento rigoroso devido a seu índice terapêutico estreito. Da mesma forma, a aplicação de métodos que permitam o monitoramento adequado de eventos adversos a este medicamento é necessária para que se possa contribuir com a qualidade do cuidado em saúde. O uso de marcadores para o processo de busca ativa de eventos adversos tem sido proposto por muitos autores. Neste trabalho, buscou-se avaliar o potencial de utilização do uso da vitamina K como rastreador de eventos adversos hemorrágicos causados por varfarina em um hospital público de alta complexidade em cardiologia do Rio de Janeiro. O método dos rastreadores ou *trigger tools* foi aplicado para análise retrospectiva da utilização da vitamina K (fitomenadiona) como rastreador de eventos adversos hemorrágicos causados por varfarina, no período de outubro de 2010 a março de 2011. Com base na análise de 46 prontuários, foram encontrados 14 possíveis eventos adversos. Em 23 casos, a hemorragia foi a causa da internação. Apesar das dificuldades, sobretudo relacionadas ao acesso às informações e à qualidade dos registros, a aplicação da vitamina K como rastreador se mostrou bastante útil na detecção de eventos adversos hemorrágicos por varfarina. A aplicação deste método como estratégia de monitoramento de eventos adversos, tem potencial para uso no acompanhamento dos resultados de intervenções visando à redução da incidência dos eventos adversos hemorrágicos.

Palavras-chave: Varfarina. Vitamina K. Hemorragia. Anticoagulação. Efeitos adversos e Eventos Adversos a Medicamentos Farmacovigilância.

## INTRODUÇÃO

A anticoagulação oral tem sido cada vez mais empregada na prevenção de fenômenos tromboembólicos em diversas situações clínicas, por se tratar de um recurso efetivo para reduzir estas complicações. O alcance do RNI (Razão Normalizada Internacional) alvo e a manutenção do nível adequado da anticoagulação é uma preocupação constante, pois múltiplos fatores podem interferir neste objetivo terapêutico, como por exemplo, a presença de co-morbidades, interações medicamentosas, fatores genéticos, alimentação e adesão ao tratamento (Fihn et al., 1996; Schulman, 2003). Torna-se imprescindível o controle cuidadoso em intervalos regulares, para evitar o aparecimento de eventos adversos (EA).

A varfarina é o anticoagulante oral mais utilizado em virtude de suas propriedades farmacológicas mais favoráveis e menor toxicidade quando comparada com outros fármacos do mesmo grupo. O índice terapêutico da varfarina é estreito e seu uso requer cuidados especiais, inclusive com a alimentação. O potencial de interação medicamentosa deste fármaco é elevado, sendo os principais mecanismos a indução enzimática e a inibição de enzimas. Mais de 99% da varfarina racêmica liga-se à albumina plasmática, sendo assim, outro mecanismo farmacocinético envolvido nas interações medicamentosas com anticoagulantes orais consiste na redução da ligação às proteínas plasmáticas. É importante ressaltar que as interações mais graves são aquelas que aumentam o efeito anticoagulante e o risco de sangramento. (Katzung, 2007).

Os eventos adversos a medicamentos (EAM) podem ser causa de internação, prolongamento do tempo de internação ou contribuição para o óbito de usuários do serviço de saúde. Uma meta-análise estimou, em 1994, que um milhão de americanos foram internados em função de eventos adversos a medicamentos, o que torna esses danos responsáveis por 4,7 % de todas as internações (Davies et al., 2006).

A notificação espontânea é um dos métodos mais importantes para identificação de eventos adversos a medicamentos na fase pós-comercialização, porém apenas

5% dos eventos adversos são identificados, sendo a subnotificação a principal limitação deste método (Cullen et al., 1995; Capucho et al., 2013). Várias são as causas apontadas como obstáculos para notificação espontânea como: sobrecarga de trabalho, medo de punições, não reconhecimento da importância da notificação (Karsh et al., 2006; Capucho et al., 2013).

Embora a vigilância passiva (notificação espontânea) seja realmente valiosa, é necessário desenvolver atividades de vigilância ativa, as quais proporcionam maior sensibilidade para identificar, confirmar, caracterizar e quantificar possíveis riscos. As atividades de farmacovigilância ativa incluem a elaboração e desenvolvimento de estudos de utilização e segurança pós-registro (OPAS, 2011). Entre as estratégias usualmente empregadas para tanto, encontra-se a procura de eventos adversos em prontuários, prescrições médicas, exames laboratoriais ou através de entrevistas com pacientes e/ou prescritores. A revisão retrospectiva de prontuário demanda muito tempo e recursos humanos (Franklin et al., 2010).

Outro método de monitoramento ativo de EAM foi desenvolvido pelo *Institute for Healthcare Improvement (IHI)* (2004) e se apresenta como uma alternativa à revisão tradicional de prontuários. Emprega 19 rastreadores, incluindo uso de determinados fármacos e antídotos, parâmetros laboratoriais, suspensão abrupta de algum medicamento e informações sobre o cuidado e a evolução clínica do paciente. A identificação de um rastreador pode sinalizar a ocorrência de algum possível evento adverso provocado por medicamento, permitindo então que uma investigação mais detalhada seja iniciada para verificar se ocorreu ou não um dano ao paciente. Este método é conhecido como rastreadores ou *trigger tools* (Institute for Healthcare Improvement, 2004; Rozich et al., 2003).

O objetivo do presente estudo foi avaliar o uso da vitamina K como rastreador de eventos adversos hemorrágicos causados por varfarina em um hospital especializado em cardiologia no Rio de Janeiro, visando à incorporação deste método de busca ativa para a criação de um ambiente de cuidado mais seguro, e a melhoria da qualidade da assistência farmacêutica prestada ao paciente. A vitamina K é utilizada como antídoto para tratar sangramento por anticoagulante oral, sendo um rastreador presente na listagem original do método proposto pelo *Institute for Healthcare Improvement (IHI)* (2004).

## MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi realizado em um hospital público de referência e alta complexidade em cardiologia, localizado na cidade do Rio de Janeiro, que dispõe de 206 leitos ativos exclusivos do SUS. A instituição possui sistema eletrônico de prescrição e exames laboratoriais, mas não apresenta ferramenta de suporte à decisão clínica como alerta de interações medicamentosas e base de dados com informações importantes sobre os fármacos para auxiliar o médico na elaboração da prescrição.

A metodologia empregada foi a análise retrospectiva dos prontuários de todos os pacientes que tiveram vitamina K prescrita no período de 1º de outubro de 2010 a 30 de março de 2011, sendo excluídos aqueles menores de 18 anos. Para tanto, o primeiro passo foi a identificação destes pacientes através do sistema informatizado utilizado no hospital. Os prontuários foram então analisados por um farmacêutico, utilizando-se um formulário para registro das informações obtidas. Nos casos em que este profissional teve alguma dúvida na identificação do evento adverso hemorrágico (EAH), um segundo farmacêutico foi consultado.

Considerou-se dano ao usuário, qualquer disfunção física ou psicológica provocada no organismo, tanto temporária quanto permanente. (Rozenfeld et al., 2009). A caracterização do evento hemorrágico se deu a partir de resultados laboratoriais de hematócrito, alteração de RNI e a descrição de sinais e sintomas na evolução médica e da enfermagem que pudessem estar relacionados a eventos hemorrágicos, caracterizados pelo uso de expressões como “acidente cumarínico”, melena, hematoma, hematúria, hematêmese, sangramento gastrointestinal e derrame.

O desempenho da vitamina K (d) em rastrear EAM foi calculado pela equação 1 (Giordani et al., 2012):

$$d = \frac{\frac{b}{N} * 100}{\frac{c}{N} * 100} * 100 \quad (1)$$

Onde: d = desempenho do rastreador; b= número de eventos adversos identificados pelo rastreador; c= número de registros do rastreador; N = número total de prontuários analisados.

A expressão acima consiste em uma proporção que define o rendimento do rastreador e expressa, em valores relativos, o potencial, ou seja, a capacidade de identificar possíveis eventos adversos (Giordani et al., 2012).

Os eventos adversos detectados foram classificados quanto à causalidade através do algoritmo de Naranjo et al. (1981). Quanto à gravidade, empregou-se a classificação proposta pelo *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention Index for Categorizing Errors* (NCCMEP Index) (Institute for Healthcare Improvement, 2004; Rozich et al., 2003). Apenas as categorias E e I foram consideradas, uma vez que as demais envolvem erros que não repercutem em dano ao usuário (Tabela 1).

O sangramento foi classificado em maior e menor. O sangramento maior foi definido como hemorragia fatal, internação com transfusão de  $\geq 2$  unidades concentradas de hemácias, ou envolvimento de sítio crítico (intracraniano, pericárdico, intra-articular, retroperitoneal) (Hylek et al., 2007).

As variáveis sexo, idade, motivo do uso do anticoagulante e tempo de internação foram testadas quanto

a se caracterizarem como um fator de risco para os Eventos Adversos Hemorrágicos (EAH). Também foi investigada a proporção de casos em que o evento adverso foi a causa da internação. Os valores do RNI foram avaliados em cada caso e calculou-se o odds ratio (OR) da ocorrência da hemorragia em relação a valores aumentados deste índice ( $RNI \geq 6$ ).

Tabela 1. Classificação de dano segundo o *NCCMERP Index.7* Rio de Janeiro, RJ; 2012.

Categoria do Dano	Definição
E	Dano temporário ao paciente com necessidade de intervenção.
F	Dano temporário com necessidade de internação ou aumento no tempo de permanência.
G	Dano permanente.
H	Dano que se faz necessário medidas de suporte à vida.
I	Dano que deve ter contribuído ou resultado em morte do paciente.

Fonte: *Institute for Healthcare Improvement (IHI)*, 2004.7

Como o hospital é parte da Rede Sentinela, da ANVISA e, portanto, apresenta sistema de notificação voluntária de eventos adversos, buscou-se comparar os EAH associados ao uso da varfarina por duas estratégias: a busca ativa através do uso da vitamina K como rastreador e a notificação voluntária, identificada através do banco de dados da Gerência de risco.

Por fim, foi investigada a ocorrência de possíveis interações medicamentosas que pudessem aumentar o efeito anticoagulante e o risco de sangramento da varfarina. A investigação foi realizada através de pesquisa ao banco de dados Micromedex. Para isso, foi verificado se os medicamentos prescritos para os pacientes que sofreram EAM tinham potencial de aumentar o risco hemorrágico do anticoagulante cumarínico (Micromedex, 2007).

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto Nacional de Cardiologia (parecer 104/10) e não apresentou qualquer conflito de interesse real ou potencial.

## RESULTADOS

No período do estudo, foram identificados 52 pacientes que utilizaram a vitamina K. Seis prontuários não foram encontrados ou não tinham registros realizados no período do estudo, restando 46 que foram analisados visando à detecção de hemorragias decorrentes do uso da varfarina. Quatorze pacientes sofreram eventos hemorrágicos, sendo assim o rendimento da vitamina K em detectar EAM foi 30,4 %.

Todos os eventos adversos identificados foram classificados como prováveis, pelo algoritmo de Naranjo. Sete EA foram classificados na categoria H, segundo o NCCMERP e 7 na categoria F, representando, respectivamente, a necessidade de medidas de suporte à vida e dano temporário com necessidade de internação ou aumento no tempo de permanência.

Cinco sangramentos relacionados ao uso de varfarina foram classificados como maiores, envolvendo sítios críticos como o pericárdio e região intra-articular. Em todos eles foi necessário realizar infusão de plasma fresco.

A idade média dos pacientes que sofreram danos hemorrágicos foi 57,4 anos ( $dp=15,2$ ) e a mediana foi de 57,5 anos. Oito destes pacientes eram do sexo feminino e metade tinha mais de 60 anos. Já a média de idade dos pacientes que não sofreram danos hemorrágicos foi de 54,4 anos ( $dp=15,9$  anos). A média de EAH entre os pacientes com mais de 60 anos comparada à ocorrência destes eventos entre pacientes com menos de 60 anos se mostrou estatisticamente significativa com 99% de intervalo de confiança ( $t=0,55$ ).

Sete pacientes que sofreram acidentes hemorrágicos fizeram uso de anticoagulante oral por serem portadores de válvula mecânica, enquanto a fibrilação atrial representou o motivo do uso em outros 4 pacientes, visando o controle do RNI e a prevenção de eventos tromboembólicos.

Em sete casos, a hemorragia foi a causa da internação (tabela 1) e em apenas dois deles a duração da internação foi inferior a 48 horas (tabela 2). Vale ressaltar que em 7 pacientes, o uso da vitamina K visava a redução do RNI que estava alto, evitando, assim, a ocorrência de outros possíveis casos de sangramento.

Treze pacientes que sofreram EA hemorrágicos tinham  $RNI \geq 6$ . O odds ratio de sangramento com  $RNI \geq 6$  foi de 24,92, ( $p= 0,01$  com nível de significância de 99%).

A tabela 3 apresenta de forma condensada os principais resultados deste estudo.

Durante o período do estudo apenas duas reações adversas foram notificadas à Gerência de risco e nenhuma delas envolveu o sangramento causado pela utilização de varfarina. Assim, pode-se considerar que o uso do rastreador rotineiramente tem potencial para aumentar a identificação dos EA hemorrágicos.

A tabela 4 apresenta uma descrição sucinta dos EAM observados. Chama a atenção o fato de que um dos eventos adversos observado pode estar relacionado à interação medicamentosa com varfarina pelo uso concomitante com antiinflamatório não esteroideal que aumenta o risco de sangramento. (Micromedex, 2007). O paciente fez uso do antiinflamatório para o tratamento de trauma de joelho e após dois dias foi internado com o RNI 17. Este caso demonstra a importância de orientação adequada aos pacientes sobre o uso de medicamentos de venda livre quando em tratamento com anticoagulante oral.

## DISCUSSÃO

O uso da vitamina K como rastreador de eventos adversos hemorrágicos se mostrou interessante neste estudo apresentando um rendimento de 30,4 %. Um estudo realizado em um hospital público geral brasileiro avaliou a aplicação e o desempenho de 19 rastreadores presentes na lista do *Institute for Healthcare Improvement (IHI)*. O rendimento relativo dos coagulantes (vitamina K e

Tabela 2. Distribuição dos eventos adversos conforme a faixa etária, sexo, tempo de internação, tipo de unidade de internação e indicação do anticoagulante. Rio de Janeiro, RJ; 2012 (N(a)=14).

Faixa etária	N	Sexo	N	Tempo de internação	N	Unidade de internação	N	Indicação do anticoagulante	N
19-30 anos	0	Masculino	6	Inferior a 48 horas (2 dias)	2	Clínica	9	Válvula Mecânica	7
31-40 anos	3	Feminino	8	2-7 dias	1	Cirúrgica	2	Fibrilação atrial	4
41-50 anos	3	—	—	7-14 dias	2	Tratamento Intensivo	3	Outros	3
51-60 anos	1	—	—	14-21 dias	3	—	—	—	—
Acima de 60 anos	7	—	—	21-28 dias	1	—	—	—	—
—	—	—	—	Acima de 28 dias	5	—	—	—	—
Total	14	—	14	—	14	—	14	—	14

Tabela 3. Sumário dos resultados obtidos no estudo. Rio de Janeiro, RJ; 2012 (N=46).

Variável	Resultado
Número de EA hemorrágicos identificados.	14
EA hemorrágicos que foram causa de internação.	7
Rendimento relativo da vitamina k em detectar EA.	30,4
EA classificados como prováveis de acordo com análise de causalidade pelo algoritmo de Naranjo.	14
EA - Categoria de dano F (necessidade de intervenção ou aumento do tempo de permanência).	7
EA – Categoria de dano H (Necessitam de intervenção de suporte de vida).	7
Pacientes que sofreram EA hemorrágicos com RNI $\geq$ 6.	13
Odds ratio (OR) da ocorrência de eventos adversos hemorrágicos quando o RNI $\geq$ 6.	24,92(p=0,05)

Tabela 4. Características dos eventos adversos hemorrágicos registrados em prontuários de hospital de alta complexidade em cardiologia. Rio de Janeiro, RJ; 2012.

Características do paciente (sexo, idade e diagnóstico)	Descrição do Evento	Classificação do sangramento - Categorização do Dano (NCCMERP Index)
Masculino, 76 anos Miocardiopatia e fibrilação atrial	Queda brusca do hematócrito caracterizando perda de sangue.	Sangramento menor - F
Feminino, 65 anos Fibrilação atrial	Causa de internação, hematúria e houve a necessidade de infusão de plasma.	Sangramento menor - H
Feminino, 72 anos Hipertensão	Queda brusca do hematócrito caracterizando perda de sangue.	Sangramento menor - F
Masculino, 40 anos Portador de válvula mecânica	Hematúria. EA foi causa de internação.	Sangramento menor - F
Masculino, 70 anos Portador de válvula mecânica	Hemorragia digestiva, queda do hematócrito . EA foi causa de internação.	Sangramento maior - F
Masculino, 40 anos Portador de válvula mecânica	Derrame pericárdico e o paciente recebeu infusão de plasma.	Sangramento maior - H
Masculino, 38 anos Fibrilação atrial	Queda brusca do hematócrito, sendo necessária infusão de plasma e hemácia.	Sangramento maior – H
Feminino, 49 anos Portador de válvula mecânica	Hematoma e hematúria. A internação do paciente ocorreu em virtude do EA.	Sangramento menor – F
Feminino, 64 anos Portador de válvula mecânica	Derrame pericárdico que foi causa de internação. Realizou-se infusão de plasma.	Sangramento maior – H
Masculino, 42 anos Portador de válvula mecânica	Derrame pericárdico que foi causa de internação. Realizou-se infusão de plasma.	Sangramento maior - H
Masculino, 67 anos Miocardiopatia dilatada chagásica	Hematúria.	Sangramento menor - F
Masculino, 47 anos Portador de válvula mecânica	Queda brusca do hematócrito epetéquias.	Sangramento menor - F
Feminino, 83 anos Miocardiopatia isquêmica	Queda brusca do hematócrito. Realizou-se infusão de plasma.	Sangramento menor - H
Feminino, 51 anos Miocardiopatia dilatada e Fibrilação atrial	Hematoma, gengivorragia e queda do hematócrito. Infusão de plasma. Causa de internação.	Sangramento menor - H

protamina) em rastrear eventos adversos neste estudo foi de 12,5%. É importante ressaltar que a vitamina K foi substituída por “coagulantes”, uma vez que, no hospital estudado, a protamina também foi incluída como rastreador (Giordani et al., 2012). Uma possível explicação para diferença de rendimento deste rastreador nos dois estudos pode ser o fato de um deles ter sido realizado em um hospital especializado em cardiologia com grande demanda de pacientes em uso de anticoagulante oral, enquanto o outro ocorreu em um hospital geral.

Em outro hospital brasileiro de referência em cardiologia, 21 rastreadores foram aplicados de forma retrospectiva para avaliar a ocorrência de EAM, tendo sido observada uma incidência de 14,3% de EAM. Este mesmo estudo apontou os anticoagulantes orais, injetáveis e os antiagregantes plaquetários, como os medicamentos mais comumente envolvidos em EAM, evidenciando que o uso destes fármacos representa fator de risco importante para a segurança de pacientes cardiopatas que necessitam deste tipo de terapia medicamentosa (Roque & Melo, 2010).

Em relação à categorização do dano (*NCCMERP Index*), metade dos sangramentos foi classificada como H, o que significa que nestes casos houve necessidade de medidas de suporte à vida, nos quais foi realizada infusão de plasma com objetivo de cessar o sangramento e restabelecer a hemostasia. Em outro estudo realizado por Giordani et al. (2012), utilizando vários rastreadores, apenas dois EA foram classificados como mais graves (F ou H), sendo que todos eles foram identificados através do rastreador “suspensão abrupta de medicamento”. Sendo assim, o presente estudo atenta ao fato de que os EA hemorrágicos costumam causar danos mais perigosos, inclusive alguns incapacitantes e de tratamento difícil, refletindo em eventos adversos normalmente graves classificados como F ou H.

Todas as reações adversas foram classificadas como prováveis de acordo com a análise de causalidade pelo algoritmo de Naranjo. A falta de informação por carência de dados nos registros médicos, associada à impossibilidade de testar algumas questões integrantes do algoritmo, como, por exemplo, reexposição ao medicamento, determinação da concentração plasmática de varfarina e administração de um placebo para verificar se a reação reaparece inviabilizam uma maior certeza da relação do evento com o medicamento.

Embora não haja consenso na literatura sobre o papel do aumento da idade como um fator de risco para ocorrência de hemorragias por varfarina, os resultados obtidos apontam a idade como um provável fator de risco, uma vez que a maior incidência de EAH em pacientes com mais de 60 anos se mostrou significativa. Este resultado está de acordo com os achados de Palareti e colaboradores (1996). Por outro lado, no estudo realizado por Fihn et al. (1996), a idade não pareceu ser um fator de risco importante para sangramento em pacientes que receberam varfarina, com a possível exceção dos pacientes com 80 anos ou mais.

Vários estudos de farmacovigilância (Giordani et al., 2012; Roque & Melo, 2010; Rozenfeld et al., 2009; Rozich

et al., 2003) que utilizaram a metodologia dos rastreadores excluíram da revisão de prontuário as internações com duração de até 48 horas. No presente estudo, dois casos de hemorragias por varfarina ocorreram em pacientes que tiveram internações que duraram menos de 48 horas. Estes dados sugerem que o emprego da vitamina K como rastreador para detectar possíveis EA hemorrágicos causados por varfarina pode ser interessante mesmo nas internações com tempo inferior a 48 horas.

Outro fato que merece destaque é a alta incidência de hemorragias por varfarina como causa de internação, que correspondeu à metade dos danos identificados. Parte deste fenômeno pode ser explicada pelo grande número de pacientes ambulatoriais tratados com varfarina na instituição, onde mais de mil pacientes por mês recebem este medicamento da farmácia ambulatorial. Embora estes pacientes passem por acompanhamento permanente com monitoramento periódico do RNI, os acidentes acabam ocorrendo devido à estreita janela terapêutica dos anticoagulantes associada ao uso incorreto destes.

É importante ressaltar que o RNI igual ou maior a seis é um fator de risco para a ocorrência de sangramentos que podem ser de magnitude branda, como petéquias e gengivorragia até hemorragias mais severas; como derrame pericárdico, hemorragias intra-articular e retroperitoneal (Hylek et al., 2007). No presente estudo, a maioria (13 pacientes) dos acidentes cumarínicos ocorreram em situação de RNI  $\geq 6$  reforçando a premissa de que seus valores aumentados potencializam o risco de sangramento.

A inexistência de notificações espontâneas de reações adversas envolvendo anticoagulantes no período de estudo reforça a necessidade de incentivo e conscientização dos profissionais de saúde sobre a importância desta prática e salienta a urgência da implementação de métodos permanentes de busca ativa de EAM, como o uso de rastreadores, por exemplo.

No Brasil, recentemente, a Anvisa publicou no Diário Oficial da União, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) de número 36, de 2013, que institui as ações para a promoção da segurança do paciente e a melhoria da qualidade nos serviços de saúde. Esta resolução reitera a importância do monitoramento de eventos adversos e institui a criação, em cada serviço de saúde, de um Núcleo de Segurança do Paciente (NSP), que deverá centralizar as notificações dos eventos adversos através de ferramentas eletrônicas disponibilizadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA); cumprindo os prazos determinados por esta resolução. A RDC 36/2013 poderá impactar de forma positiva no monitoramento de eventos adversos através de um importante incremento no número de notificações espontâneas.

A varfarina possui grande potencial de interação medicamentosa e com alimentos, sendo assim, os pacientes devem ser alertados para que o uso de outros medicamentos durante o uso da varfarina se dê apenas após orientação médica ou do farmacêutico, conduta esta muito importante para se evitar alteração de RNI, podendo resultar em insucessos terapêuticos ou acidentes cumarínicos.



É importante ressaltar que a utilização de um sistema informatizado de prescrição e exames laboratoriais facilitou bastante a realização deste estudo, sendo a informatização uma aliada importante para busca de EAM, por facilitar a coleta de dados.

O presente estudo apresenta algumas limitações. A revisão do prontuário e a identificação dos eventos adversos foram feitas por um único profissional e não em duplicata, como sugere o método. Sendo assim, a sensibilidade do método esbarra no risco de viés por subjetividade na identificação dos EAM.

Além disso, a baixa qualidade das informações dos registros hospitalares constitui uma limitação da revisão retrospectiva de prontuário, especialmente em relação à legibilidade, ao uso de abreviaturas e à insuficiência das informações sobre a evolução médica, podendo, inclusive, resultar em falso negativo. Outros autores relataram estes problemas inerentes à busca de eventos adversos em prontuários (Otero & Dominguez-Gil, 2000). Outro aspecto a ser considerado é o pequeno número de prontuários analisados.

No entanto, mesmo com estas limitações, o uso da vitamina K como critério de rastreamento de EA hemorrágicos por varfarina permitiu a identificação de danos graves e de pacientes em risco potencial de sangramento, o que pode ser explorado como uma ferramenta de monitoramento de risco pela farmacovigilância.

Este estudo foi capaz de identificar graves EAM, caracterizados por sangramento maior envolvendo sítios críticos como o pericárdio e região intra-articular. A magnitude destes danos evidencia a necessidade de que os pacientes que fazem terapia medicamentosa com varfarina sejam submetidos a um rígido controle e acompanhamento que deve ser realizado por uma equipe multidisciplinar formada por médicos, enfermeiros, nutricionistas e farmacêuticos.

Os resultados permitem considerar que a incorporação do monitoramento através de rastreadores pode contribuir para a criação de um ambiente mais seguro no campo da utilização de medicamentos, por contribuir para a identificação, quantificação e classificação dos danos causados por fármacos. Além disto, a aplicação deste método como estratégia de monitoramento de eventos adversos permitiria acompanhar a implantação de mudanças direcionadas à redução da incidência de eventos adversos, podendo proporcionar uma melhoria da qualidade da assistência farmacêutica prestada ao paciente.

## ABSTRACT

*Use of vitamin K to track hemorrhagic adverse events caused by warfarin: a case study*

**The medical use of warfarin requires close monitoring because of its narrow therapeutic index. Thus, methods that enable effective monitoring to detect any adverse events (AEs) associated with this drug are necessary to**

**improve the quality of health care. Many authors have proposed the use of triggers to search actively for possible AEs. The aim of this study was to assess the possible use of vitamin K as a tracker of adverse bleeding events caused by warfarin in a public hospital specialized in cardiology in Rio de Janeiro. We applied the method of *trigger tools* (Institute for Healthcare Improvement, 2004; Rozichet et al., 2003), which retrospectively analyzed the results of the use of vitamin K (phytomenadione), to screen for adverse bleeding events caused by warfarin, from October 2010 to March 2011. From an analysis of 46 medical records, 14 possible AEs were found. In 23 cases, internal bleeding was the cause of hospitalization. Despite difficulties, especially those related to poor access to data and quality of hospital records, the application of vitamin K as a trigger was found to be of great use in detecting hemorrhagic AEs associated with warfarin. This method has potential applications for monitoring the results of interventions, with a view to reducing the incidence of hemorrhagic adverse events.**

Keywords: Warfarin. Vitamin K. Hemorrhage. Anticoagulation. Adverse effects. Adverse Drug Events and Pharmacovigilance.

## REFERÊNCIAS

- Capucho HC, Arnas, ER, Cassiani, SHB. Segurança do Paciente: Comparação entre Notificações Voluntárias Manuscritas e Informatizadas sobre Incidentes em Saúde. Rev Gaúcha Enferm. 2013;34(1):164-72.
- Cullen DJ, Bates DE, Small SD, Cooper JB, Memeskal AR, Leap LL. The incident reporting system does not detect adverse drug events: a problem for quality improvement. Jt Comm J Qual Improv. 1995;21(10):541-8.
- Davies EC, Green CF, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a pilot study. J Clin Pharm Ther. 2006;31(4):335-41.
- Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, Mcdonell MS, Henikoff JG, White RH. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation. Clin Ann Intern Med. 1996;11(124):970-9.
- Franklin BD, Birch S, Schachter M, Barber N. Testing a trigger tool as a method of detecting harm from medication errors in a UK hospital: a pilot study. Int J Pharm Pract. 2010;18(5):305-11.
- Giordani F, Rozenfeld S, Oliveira DFM, Versa GLGS, Terencio JS, Caldeira LF. Surveillance of adverse drug events in hospitals: implementation and performance of trigger. Rev Bras Epidemiol. 2012;15(3):455-67.
- Karsha BT, Escoto DH, Beasley HW, Holden RJ. Toward a theoretical approach to medical error reporting system research and design. Appl Ergon. 2006;37:283-95.
- Hylek E, Evans-molina C, Shea C, Henault L, Regans S. Major hemorrhage & tolerability of Warfarin in the

first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2007;115:2689-96.

*Institute for Healthcare Improvement (IHI)*. Trigger tool for measuring adverse drug events; 2004. [citado 2011 set 10]. Disponível em <http://www.ihp.org/NR/rdonlyres/8D970CE4-BF8C-4F35-9BC1-51358FC8B43F/2222/TriggerToolforMeasuringAdverseDrugEventsCorrected1.pdf>.

Katzung BG. *Farmacologia básica e clínica*. 2ª ed. São Paulo: Guanabara Koogan; 2007. p. 460-2.

Micromedex® Healthcare Series [database on the Internet]. Versão 5.1. Greenwood Village, (Colo): Thomson Micromedex; 2007.

Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239-45.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. Boas práticas de farmacovigilância para as Américas. Washington, DC: OPAS; 2011. (Rede PAHRF Documento Técnico N° 5).

Otero MJ, Dominguez-Gil A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patologia emergente. *Farm Hosp*. 2000;24(4):258-66.

Palareti G, Leali N, Coccheri S, Pizzi M, Manotti C, D'angelo A, Pengo V, Erba N, Moia M, Ciavarella N, Devoto G, Berrettini M, Musolesi S. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet*. 1996;348:423-8.

Roque HE, Melo ECP. Adaptação dos critérios de avaliação de eventos adversos a medicamentos para uso em um hospital público no Estado do Rio de Janeiro. *Rev Bras Epidemiol*. 2010;13(4):607-19.

Rozenfeld S, Chaves SM, Reis LG, Martins M, Travassos C, Mendes W et al. Adverse effects from drugs in a public hospital: pilot study. *Rev Saúde Publica*. 2009;43(5):887-90.

Rozich JD, Haraden CR, Resar RK. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. *Qual Saf Health Care*. 2003; 12(3):194-200.

Schulman S. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med*. 2003;349:675-83.

Recebido em 7 de agosto de 2013

Aceito em 25 de setembro de 2013

