

# UTILIZAÇÃO DE UNIDADES DE CONCENTRADO ERITROCITÁRIO COM SACOS SATÉLITE NA REDUÇÃO DE EXPOSIÇÃO A DADORES EM RECÉM-NASCIDOS E LACTENTES POLITRANSFUNDIDOS INTENSIVAMENTE

Elísio Costa ■ Rosa Branca ■ Marika Bini Antunes ■ Pratima Isvarlal ■ Salomé Maia  
Marília Morais ■ José Barbot

## RESUMO

**CONTEXTO:** Uma das estratégias para reduzir a exposição a sangue homólogo em recém-nascidos e lactentes submetidos a um número elevado de transfusões, consiste na subdivisão de unidades de concentrado eritrocitário em unidades pediátricas. O presente trabalho teve por objectivo avaliar a eficácia desta estratégia.

**PLANO DE ESTUDO:** Efectuou-se um levantamento retrospectivo de 6 anos de utilização de unidades de concentrado eritrocitário com sacos satélite na redução da exposição a dadores em recém-nascidos e lactentes internados na Unidade de Cuidados Intensivos do Hospital Maria Pia.

**RESULTADOS:** Durante 6 anos transfundiram-se 339 doentes, dos quais 202 efectuaram mais que uma transfusão. Estes doentes politransfundidos foram sujeitos em média a 5,25 transfusões e expostos a 2,46 dadores. A redução global de exposição a dadores conseguida foi de 53,2%. No entanto, se a metodologia tivesse sido rentabilizada ao máximo, este valor teria sido de 63,0%.

**CONCLUSÕES:** Esta metodologia revelou-se eficaz relativamente ao seu principal objectivo, a redução da exposição a dadores em recém-nascidos e lactentes politransfundidos intensivamente.

**PALAVRAS CHAVE:** transfusão, recém-nascido, concentrado eritrocitário, redução, exposição a dadores.

## INTRODUÇÃO

Os recém-nascidos (RN) e lactentes internados numa Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) constituem um grupo de doentes que é submetido a um número elevado de transfusões em intervalos curtos de tempo. Para além disso, este grupo etário tem, à partida, uma esperança de vida longa o que torna inevitáveis, a nível de morbidade e mortalidade, as manifestações de uma infecção transmitida pelo sangue.<sup>1-4</sup> Neste contexto, é natural que as preocupações que vêm revestindo a

## ABSTRACT

**CONTEXT:** The aim of this study was to evaluate the efficacy of using packed red blood cell packs with satellite bags to reduce exposure of newborns and infants to multiple donors.

**STUDY DESIGN:** A six-year retrospective study was made of this transfusion modality in the Intensive Care Unit of Hospital Maria Pia.

**RESULTS:** During this period of time, 339 patients were submitted to packed red blood cell transfusion. 202 of them needed multiple transfusions and were submitted to an average of 5,25 transfusions and exposed to an average of 2,46 donors. The total donor exposure reduction was 53,2%. However, if this approach had been achieved to its maximum, this donor exposure reduction should have been of 63,0%.

**CONCLUSIONS:** This methodology was effective insofar as its main objective was concerned, that is to say, the donor exposure reduction in heavily transfused newborns and infants.

**KEY WORDS:** transfusion, newborn, packed red blood cells, donor exposure reduction.

transfusão de sangue nas últimas duas décadas assumam uma pertinência particular neste grupo etário.<sup>1-7</sup>

As estratégias para reduzir a exposição a sangue homólogo em RN são variadas e devem desenvolver-se em diferentes vertentes que mutuamente se complementam. Estas estratégias passam, por exemplo, pela elaboração de critérios transfusionais restritivos, pela minimização da espoliação iatrogénica, pelo

recurso a transfusão autóloga com sangue da placenta, pelo atraso da clampagem do cordão umbilical, pelo aumento do volume/Kg do sangue transfundido ou pela subdivisão de unidades de concentrado eritrocitário (CE) em unidades pediátricas.<sup>1-4</sup> Este último ponto veio assumir particular importância quando alguns estudos demonstraram que, com excepção da transfusão maciça e da transfusão permuta, a diminuição de 2,3-difosfoglicerato intraeritrocitário e o aumento de potássio sérico que ocorrem durante o armazenamento do sangue, não têm significado em termos de efeito iatrogénico.<sup>5-9</sup>

Dado que o RN é habitualmente transfundido de forma intensiva e num curto espaço de tempo, com pequenos volumes de sangue, uma metodologia que permita transfundir um RN com uma mesma unidade, em tempos diferentes, resulta numa redução da sua exposição a dadores.<sup>6-9</sup>

Desde 1995 que são disponibilizadas ao Hospital de Crianças Maria Pia, por parte do Centro Regional do Porto do Instituto Português do Sangue, unidades de CE com sacos satélite.<sup>8</sup> Durante os primeiros dois anos e meio, foram disponibilizadas unidades pobres em leucócitos, com remoção de camada leucoplaquetária, com 21 dias de validade e com possibilidade de subdivisão em 3 unidades pediátricas. A partir de 1997, passaram a ser disponibilizadas unidades leucorreduzidas, colhidas em CPDA1, com 35 dias de validade e com possibilidade de subdivisão em 4 unidades pediátricas. Em ambas as metodologias foram utilizados sistemas fechados, sem violação da integridade do saco.

Neste trabalho pretende-se avaliar a eficácia desta metodologia na redução da exposição a dadores nos RN e lactentes internados no Hospital de Crianças Maria Pia.

#### MATERIAL E MÉTODOS

16 As colheitas de sangue foram efectuadas a dadores voluntários do Instituto Português do Sangue – Centro Regional de Sangue do Porto. Durante os primeiros 2 anos e meio (1995, 1996 e início de 1997), as colheitas foram efectuadas em sacos quádruplos com CPD, sendo um dos sacos eliminado juntamente com o plasma e a camada leucoplaquetária. Obtinha-se desta forma uma unidade de CE pobre em leucócitos com 21 dias de validade (Figura 1A) e com 2 sacos satélite (capacidade de subdivisão em 3 unidades pediátricas). Durante o ano de 1997, o procedimento foi alterado, passando a

ser utilizados sacos de colheitas sêxtuplos com CPDA1, aumentando-se assim o prazo de validade da unidade (35 dias), assim como a capacidade de subdivisão (4 unidades pediátricas) (Figura 1B) e ainda com a possibilidade de armazenar o plasma do mesmo dador, caso seja necessário.

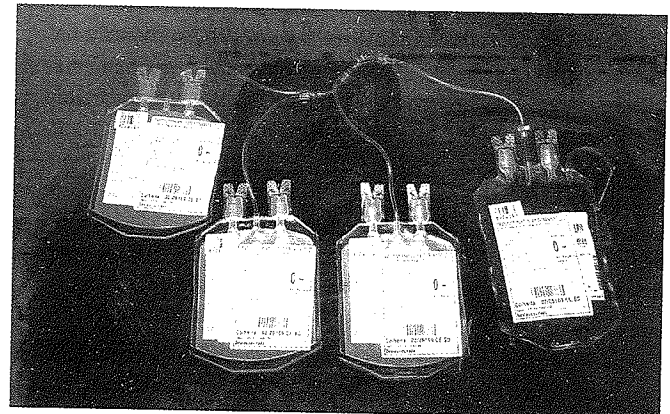
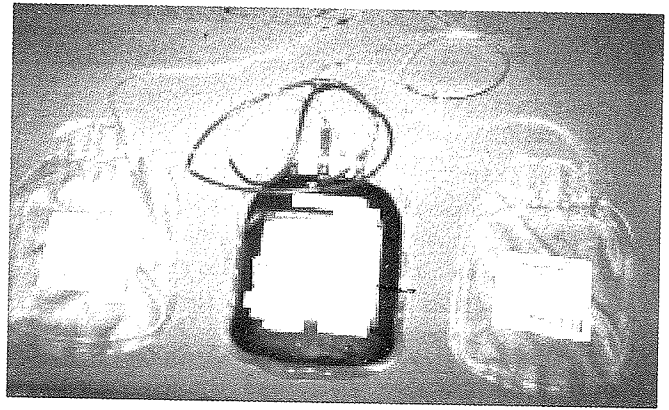


FIGURA 1. A: UNIDADE DE CE POBRE EM LEUCÓCITOS COM 21 DIAS DE VALIDADE E COM 2 SACOS SATÉLITE (CAPACIDADE DE SUBDIVISÃO EM 3 UNIDADES PEDIÁTRICAS). B: UNIDADE DE CE LEUCORREDUZIDA COM 35 DIAS DE PRAZO DE VALIDADE E COM 3 SACOS SATÉLITE (4 UNIDADES PEDIÁTRICAS).

Aquando do primeiro pedido de transfusão, o serviço envia a primeira unidade pediátrica (volume solicitado mais 30 mL para preenchimento do sistema de infusão). Esta separação é efectuada em sistema fechado, sendo o tubo de ligação selado a montante e a jusante antes da secção. As restantes unidades ficam de reserva para esse doente até ao fim do prazo de validade. Este procedimento só não foi respeitado em situações excepcionais. Durante estes anos foram usadas quase exclusivamente unidades do grupo O, sendo respeitada a compatibilidade no sistema Rh.

Neste trabalho efectuou-se um levantamento retrospectivo do número de transfusões efectuadas, assim

como do número de dadores a que foram expostos os RN e lactentes internados na UCI do HMP durante 6 anos de utilização deste sistema (foi excluído o ano de 1997, por ter sido considerado um ano de transição). Comparou-se, caso a caso, a exposição real face à exposição ideal, que se teria verificado em condições de optimização completa do sistema.

RESULTADOS

Durante os 6 anos a que se refere este levantamento (Quadro 1), transfundiram-se na UCI do HMP 339 doentes, dos quais 59,6% (n=202) efectuaram mais do que uma transfusão (Figura 2). Estes 202 doentes politransfundidos receberam um total de 1060 trans-

QUADRO 1: RESUMO DOS DADOS. LEVANTAMENTO REFERENTE AOS 6 ANOS DE UTILIZAÇÃO DE UNIDADES DE CONCENTRADO ERITROCITÁRIO COM SACOS SATÉLITE.

	1995	1996	1998	1999	2000	2001	Total
Número de doentes politransfundidos	28	49	27	32	28	38	202
Total de transfusões	114	222	122	152	204	246	1060
Média do número de transfusões por doente	4.1	4.5	4.5	4.8	7.3	6.5	5.2
Número de dadores	65	127	72	70	64	98	496
Média do número de dadores por doente	2.3	2.6	2.7	2.2	2.3	2.6	2.5
Número de dadores ideal	54	102	43	52	55	86	392
Média ideal do número de dadores por doente	1.9	2.1	1.6	1.6	2.0	2.3	1.9

fusões, com uma média de 5,25 transfusões por doente (variando entre 2 e 21) e foram expostos a um total de 496 dadores, com uma média de 2,46 dadores por doente (variando entre 1 e 8). O número ideal de dadores a que teriam sido expostos, caso a metodologia

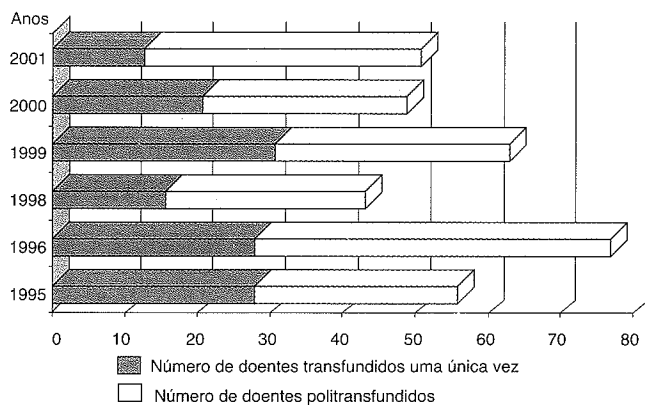


Figura 2: Doentes transfundidos durante o período de 6 anos avaliado.

tivesse sido rentabilizada ao máximo, era de 392. A média de dadores por doente, neste caso, teria sido de 1,94. A redução global de exposição a dadores conseguida durante estes 6 anos foi de 53,2%, sendo que, se a metodologia tivesse sido rentabilizada ao máximo, este valor teria sido de 63,0% (Figura 3).

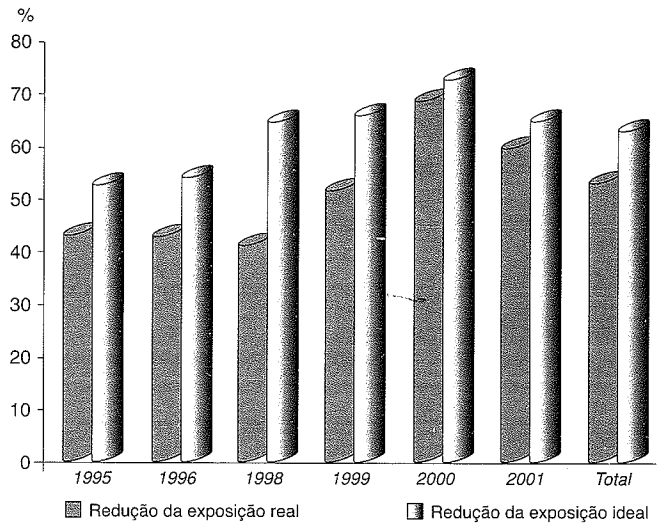


Figura 3: Percentagem de redução a dadores real e ideal durante o período de 6 anos avaliado.

Nos primeiros 2 anos de utilização, a redução real de exposição a dadores foi de 42,8% contra um valor ideal de 53,6%. O aumento do prazo de validade das unidades, assim como do número de sacos satélite disponíveis, ocorrido durante o ano de 1997, condicionou um aumento da possibilidade de redução da exposição ideal de 12,7%. O aumento real foi de 5,4% (42,8% vs 58,0%) nos dois anos seguintes (1998 e 1999) e de 21,2% (42,8% vs 64%) nos últimos dois anos (2000 e 2001). Este último número reflecte não só a maior potencialidade da metodologia reformulada, como a introdução de medidas correctivas no sentido de melhorar a sua rentabilização.

CONCLUSÕES

A globalidade dos resultados encontrados permite concluir que uma redução significativa da exposição a dadores pode ser conseguida pela metodologia exposta (53,6% na globalidade). A sua análise mais detalhada permite concluir que as alterações introduzidas em 1997 teriam permitido uma redução adicional de exposição ideal de 12,7.

A metodologia de preparação destes componentes está implementada para outras situações e não traz custos acrescidos, com excepção do saco de colheita, ligeiramente mais caro. No entanto, dada a população em causa, com longa esperança de vida, parece-nos compensadora. É fundamental uma atenção continuada à relação exposição real/exposição ideal, na medida em que a evolução deste indicador pode reflectir a necessidade da introdução de medidas correctivas, nomeadamente a nível da gestão de *stocks*. Uma monitorização cuidadosa pode tornar mais eficaz a adequabilidade e disponibilidade destes produtos aproximando aquela relação do valor teórico calculado.

#### REFERÊNCIAS

1. Ronald S. Transfusion therapy in neonates. *Am J Dis Child* 1991;145:904-911.
2. Morais M, Marques L, Ferreira P, Cruz T, Costa E, Barbot J. Prática transfusional em recém-nascidos numa unidade de cuidados intensivos. *Acta Pediatr Port* 1996;27:753-759.
3. Strauss RG. Red blood cell transfusion practices in neonate. *Clin Perinatol* 1995;22:641-656.
4. Bifano EM, Curran TR. Minimizing donor exposure in the neonatal intensive care unit: current trends and future prospects. *Clin Perinatol* 1995;22:657-670.
5. Gibson BES. Transfusion in fetus and newborn. In: Hann IM, Gibson BES, Letsky EA ed. *Fetal and neonatal Haematology*. Philadelphia. Bailliere Tindall 1992:189-217.
6. Pouliquen A, Heshmati F, Brossard Y. Transfusion de globules rouges chez le nouveau-né: vers la réduction du nombre de donneurs et la transfusion de plus de 7 jours. *La Gazette de la transfusion* 1993;88:9-13.
7. Mangel J, Goldman M, Garcia C, Spurl G. Reduction of donor exposures in premature infants by the use of designated adenine-saline preserved split red blood cell packs. *J Perinatol* 2001;21:363-367.
8. Barbot J, Rodrigues M, Costa E, Morais M, Ferreira P, Maia S, Miranda I, Morais M. Exposição a dadores de recém-nascidos e lactentes politransfundidos intensivamente com concentrado eritrocitário. Análise de uma estratégia de redução. *Acta Pediatr Port* 1996;27:845-848.
9. Queirós L, Teixeira V, Queirós F. Transfusão de concentrado de eritrócitos em neonatologia. *ABO* 2002 (supl 1);10:86.

---

AUTORES: Elísio Costa,<sup>1</sup> Rosa Branca,<sup>1</sup> Marika Bini Antunes,<sup>1</sup> Pratima Isvarlal,<sup>1</sup> Salomé Maia,<sup>2</sup> Marília Morais,<sup>2</sup> José Barbot.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Hematologia, Hospital Central Especializado de Crianças Maria Pia.

<sup>2</sup>Centro Regional de Sangue do Porto (Instituto Português do Sangue)

*Correspondência:* Elísio Costa, Serviço de Hematologia, Hospital de Crianças Maria Pia, Rua da Boavista 827, 4050-111 Porto, Portugal.  
E-mail: hematologia@hmariapia.min-saude.pt

# ADMINISTRAÇÃO DE ALTAS DOSES DE VARFARINA EM DOENTE RESISTENTE AO FÁRMACO

Susana Faria ■ Elísio Costa ■ Rosa Branca ■ José Barbot

## RESUMO

**CONTEXTO:** A varfarina é o anticoagulante oral mais largamente utilizado no tratamento e prevenção de doenças tromboembólicas, sendo a hemorragia a sua complicação mais frequente. A resistência a esta droga, que foi descrita na literatura num número reduzido de casos, pode dever-se a alterações na sua farmacocinética ou farmacodinâmica. Estas alterações devem-se na maior parte dos casos a factores adquiridos, sendo rara a resistência hereditária.

**CASO CLÍNICO:** Descreve-se um caso clínico de uma doente do sexo feminino, raça negra, com 12 anos de idade, hipocoagulada por prótese valvular mecânica que necessitou de doses elevadas de varfarina (25 mg/dia) para atingir os valores de INR (*international normalized ratio*) terapêuticos. O doseamento da varfarinemia foi de 14,93 µg/mL.

**CONCLUSÃO:** Este caso demonstra que a administração de altas doses de varfarina pode ser efectuada, de forma segura, em doentes com resistência à varfarina.

**PALAVRAS-CHAVE:** varfarina, INR, resistência, anticoagulante oral.

## ABSTRACT

**CONTEXT:** Warfarin is the most used oral anticoagulant in treatment and prevention of thromboembolism, and bleeding is the most frequent complication. Warfarin resistance, with few cases reported in the literature, may be due to changes in drug pharmacokinetics or pharmacodynamics. These changes are mostly related to acquired factors. Hereditary resistance is believed to be rare.

**CASE STUDY:** We report the case of a 12-year-old patient of African origin, who underwent mitral valve replacement. She needed high warfarin doses (25 mg/day) to achieve therapeutic INR (*international normalized ratio*). Warfarin concentration in blood was 14,93 µg/mL.

**CONCLUSION:** This case report demonstrates that high warfarin doses can be used safely in patients with warfarin resistance.

**KEY WORDS:** warfarin, INR, resistance, oral anticoagulation.

## INTRODUÇÃO

A varfarina é o anticoagulante oral mais largamente utilizado no tratamento e prevenção de doenças tromboembólicas. A dose necessária para atingir um nível eficaz de hipocoagulação é muito variável de indivíduo para indivíduo. Dada esta variabilidade interindividual é necessário um período inicial de controlos mais frequentes até estabelecer a dosagem. Em algumas situações pouco comuns, os doentes requerem doses extremamente elevadas de varfarina para obter os níveis terapêuticos pretendidos. Esta relação inadequada entre a dose administrada e a resposta terapêutica pode dever-se a alterações da farmacocinética ou da farmacodinâmica do fármaco. Estas alterações devem-se na maior parte dos casos a factores adquiridos, sendo rara a resistência hereditária.<sup>1,2,3,4,5,6</sup>

A resistência hereditária aos cumarínicos foi descrita pela primeira vez em 1964 por O'Reilly, numa família com 7 indivíduos afectados em três gerações consecutivas.<sup>1</sup> Em 1970, este mesmo autor descreveu uma segunda família com 18 membros que também

apresentavam uma relativa resistência aos cumarínicos.<sup>2</sup> Desde então têm sido descritos casos esporádicos na literatura.<sup>1,2,3,6,7,8,9,10</sup>

Neste trabalho, descreve-se um caso clínico de uma doente resistente à terapêutica com varfarina e discutem-se os possíveis mecanismos de resistência.

## CASO CLÍNICO

SS, de 12 anos de idade, sexo feminino, raça negra, internada no Hospital Central de Crianças Maria Pia em Fevereiro de 2002, por valvulopatia reumática com insuficiência cardíaca congestiva e fibrilação auricular. Foi-lhe instituída terapêutica com digoxina, furosemida, captopril e penicilina benzatínica trissemanal. Iniciou heparina não fraccionada (HNF) endovenosa na dose de 860 U/hora, requerendo aproximadamente 1000 U/h para manter níveis terapêuticos de heparinemia entre 0,5 a 1 U/mL (Berichrom® Heparina, Dade-Behring,

DISCUSSÃO

Alemanha). Posteriormente, foi introduzida varfarina (7,5 mg/dia), concomitantemente com a heparina. Aumentou progressivamente a dose sem que tivesse atingido níveis de INR (*international normalized ratio*) terapêuticos (2,5-3,5). Ao fim de 10 dias interrompeu a terapêutica anticoagulante oral para a realização de cateterismo e cirurgia cardíaca, com colocação de prótese valvular mecânica CM29 em posição mitral.

Após a cirurgia, reiniciu a terapêutica com varfarina na dose de 15 mg/dia. Novamente houve dificuldade em obter os níveis terapêuticos pretendidos (INR de 2,5-3,5), o que apenas foi conseguido após aumento progressivo da posologia ao longo de 11 dias até doses médias de 25 mg/dia (0,6 mg/kg/dia). Com doses inferiores a 20 mg obteve-se apenas um INR sub-terapêutico de 1,2-1,4 (Figura 1). Dado que a doente se encontrava em regime de internamento, foi possível excluir o não cumprimento da medicação, assim como interferências alimentares. A doente não apresentava doenças gastrointestinais, alterações da função hepática ou renal e durante este período não foram efectuadas alterações significativas na medicação. O doseamento da varfarinemia realizado por cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) imediatamente antes de uma administração foi de 14,93 µg/mL e, 30 minutos após uma administração, de 14,7 µg/mL. Não ocorreram complicações hemorrágicas ou trombóticas durante o período de dois meses em que a doente foi seguida na nossa instituição.

A hemorragia é a complicação mais frequente associada à hipocoagulação oral com varfarina, sendo a resistência a esta droga raramente descrita. Um doente hipocoagulado que necessite do dobro da dose média de varfarina para atingir níveis terapêuticos de INR deve ser considerado resistente e deve ser investigado.<sup>3</sup>

Alguns estudos determinaram as doses médias de varfarina para obter níveis terapêuticos de INR nos diferentes grupos etários,<sup>4</sup> relacionando-os com a sua concentração plasmática.<sup>5</sup> Discrepâncias entre estes dois parâmetros laboratoriais poderão ser úteis na elucidação das causas de resistência à varfarina. No nosso caso, a dose necessária para conseguir INR terapêutico (0,6mg/Kg/d) foi significativamente superior (6 vezes maior) ao descrito para o grupo etário da doente (11-18 anos - 0,09 mg/Kg/d). O doseamento da varfarinemia apresentou concentrações séricas muito elevadas, compatíveis com a dose administrada, quando comparado com os valores publicados de 0,8-2,4 µg/mL para doses médias de 5,1 ± 2 mg/dia,<sup>5</sup> o que confirma o cumprimento da medicação, assim como ausência de problemas da absorção ou metabolização do fármaco e, por outro lado, confirma a presença de resistência. A semelhança entre as concentrações das duas amostras (antes e após uma das doses) indica que não ocorrem flutuações acentuadas nas concentrações do fármaco. A determinação do *clearance* do fármaco não foi necessária face ao resultado obtido na determinação da concentração sérica.

Esta doente apresentou uma relativa resistência primária selectiva à varfarina, pelo que foram avaliadas as causas adquiridas mais frequentemente associadas à diminuição do efeito anticoagulante da varfarina,<sup>6</sup> nomeadamente, o não cumprimento da medicação, consumo exógeno de vitamina K por alterações da dieta, suplementos vitamínicos ou outros produtos nutricionais e ingestão de drogas que pudessem interferir com a sua absorção ou com aumento da sua excreção (Quadro 1).

QUADRO 1: PRINCIPAIS FÁRMACOS QUE DIMINUEM O EFEITO ANTICOAGULANTE DA VARFARINA

Griseofulvina	Clordiazepóxido
Rifampicina	Carbamazepina
Dicloxacilina	Sucralfato
Colestiramina	Barbitúricos

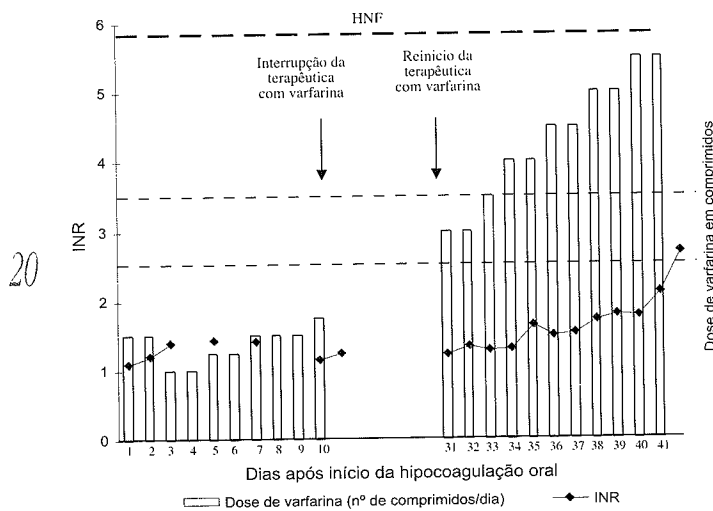


Figura 1: Evolução da dose de varfarina e do INR.

As alterações nas enzimas que metabolizam a varfarina ou o seu receptor,<sup>11,12,13,14,15,16</sup> poderão eventualmente ser os responsáveis pela resistência hereditária à varfarina encontrada em alguns doentes.

A incidência e base molecular da resistência hereditária à varfarina não está ainda elucidada. No entanto, existem dois potenciais mecanismos identificados. O primeiro depende da sua metabolização pelas enzimas do citocromo P450. Estão descritas alterações genéticas no gene que codifica para a enzima responsável pela 7-hidroxilação dos cumarínicos, associadas a um metabolismo acelerado que podem constituir a explicação para um *clearance* aumentado da (S) - varfarina como causa de resistência.<sup>12,17</sup> No entanto, nesta doente foram excluídas alterações farmacocinéticas pelo doseamento da varfarinemia.

A segunda forma de resistência hereditária à varfarina depende do mecanismo farmacodinâmico da acção da droga. Esta forma de resistência caracteriza-se por doses relativamente altas para obter um efeito terapêutico e concentrações elevadas de varfarina no sangue,<sup>12</sup> na ausência de alterações farmacocinéticas tal como foi evidenciado neste caso clínico. A actividade anti-coagulante da varfarina resulta da inibição da enzima 2,3-epóxido reductase da vitamina K (VKOR), o que limita a quantidade de vitamina K reduzida disponível para a síntese dos factores de coagulação vitamina K dependentes (FII, FVII, FIX, FX, proteínas C e S). Assim, a  $\gamma$ -carboxilação dos resíduos de ácido glutâmico das proteínas da coagulação induzida pela carboxilase dependente da forma reduzida da vitamina K é defeituosa.<sup>13</sup> Alguns trabalhos em ratos resistentes à varfarina sugerem que a resistência se deve a alterações na enzima VKOR que a tornam menos eficiente.<sup>14,18</sup>

Recentemente, foi descrito um outro modelo hipotético de resistência genética à varfarina no rato (Figura 2), que também se poderá aplicar ao homem. Esse estudo sugere que a concentração de uma proteína de ligação ao cálcio existente no lúmen do retículo endoplasmático do fígado, a calumenina, controla a resistência à varfarina pela sua interacção na eficiência do sistema vitamina K dependente de  $\gamma$ -carboxilação de proteínas. A calumenina ligar-se-á à VKOR reduzindo a sua actividade enzimática. Dado que a calumenina não é uma proteína de ligação à varfarina, pensa-se que a sua ligação à VKOR previne a ligação deste fármaco ao seu local de acção na VKOR.<sup>14</sup>

Relativamente à terapêutica, a resistência é geralmente

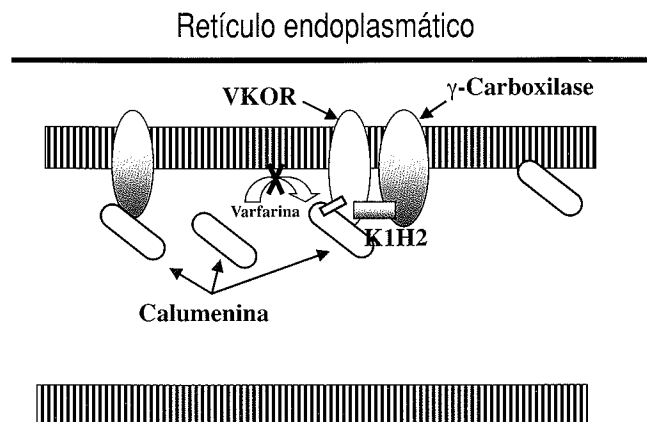


Figura 2: Modelo hipotético do sistema de  $\gamma$ -carboxilação dependente da vitamina K e do efeito da calumenina. A VKOR e a  $\gamma$ -carboxilase estão localizadas próximas uma da outra na membrana do retículo endoplasmático para uma eficiente transferência do cofactor vitamina K1H2 da VKOR para a  $\gamma$ -carboxilase. A calumenina é um tampão que se vai ligar à VKOR impedindo o acesso da varfarina ao seu local de acção na VKOR e, desse modo, produzindo resistência (adaptado da referência 3).

controlada com aumento progressivo da dose do anticoagulante oral ou por alteração do fármaco antagonista da vitamina K.<sup>7,19,20</sup> É importante manter estes doentes sob tratamento com heparina até atingir os níveis terapêuticos de INR.

Em conclusão, o facto de se ter conseguido, nesta doente, níveis terapêuticos de INR com níveis elevados de varfarinemia, sugere que a resistência se deve a uma enzima ou receptor, com afinidade alterada para a varfarina. Este caso clínico demonstra que a administração de altas doses deste fármaco, sob cuidadosa monitorização, não está associada a complicações hemorrágicas nos doentes com resistência à varfarina.

#### AGRADECIMENTO

Os autores agradecem aos Drs. António Bica e Ascensão Ribeiro Faria, do Laboratório de Estudos Farmacêuticos da Associação Nacional das Farmácias, pela sua colaboração na determinação da varfarinemia, assim como na interpretação do resultado.

#### REFERÊNCIAS

- O'Reilly RA, Aggeler PM, Hoag MS. Hereditary transmission of exceptional resistance to coumarin anticoagulant drugs. The first reported kindred. *N Engl J Med* 1964;27:809-815.

2. O'Reilly RA. The second reported kindred with hereditary resistance to oral anticoagulant drugs. *N Engl J Med* 1970;282:1448-1451.
3. Warriar I, Brennan CA, Lusher JM. Familial warfarin resistance in a black child. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986;8:346-7.
4. Beutler E, Lichtman M, Coller B, Kipps T, Seligsohn U. *Williams Hematology*, 6th edition. McGraw-Hill. New York. 2001.
5. Bentley DP, Backhouse G, Hutchings A, Haddon RL, Spragg B, Routledge PA. Investigation of patients with abnormal response to warfarin. *Br J Clin Pharmacol* 1986 Jul;22:37-41.
6. Lefrere JJ, Guyon F, Horellou MH, Conard J, Samama M. Resistance to vitamin K antagonists. 6 cases. *Ann Med Interne (Paris)* 1986;137:384-90.
7. Teefy A, Martin J, Kovacs M. Warfarin resistance due to sulfasalazine. *Ann Pharmacother* 2000 Nov;34:1265-8.
8. Linder MW, Valdes R. Genetic mechanisms for variability in drug response and toxicity. *Journal of Analytical Toxicology* 2001;25:405-413.
9. Bell RG. Metabolism of vitamin K and prothrombin synthesis: anticoagulants and the vitamin K – epoxide cycle. *Fed Proc* 1978;37:2599-604.
10. Wallin R, Hutson S, Cain D, Sweatt A, Sane D. A molecular mechanism for genetic warfarin resistance in the rat. *FASEB* 2001;15:2542-4.
11. Cain D, Hutson SM, Wallin R. Warfarin resistance is associated with a protein component of the vitamin K 2,3 epoxide reductase enzyme complex in the rat liver. *Thromb Haemost* 1998;80:128.
12. Linder MW. Genetic mechanisms for hypersensitivity and resistance to the anticoagulant warfarin. *Clin Chim Acta* 2001;308:9-15.
13. Hallak HO, Wedlund PJ, Modi MW. High clearance of (S)-warfarin in a warfarin-resistant subject. *Br J Clin Pharmacol* 1993 ;35 :327.
14. Hulse ML. Warfarin resistance : diagnosis and therapeutic alternatives. *Pharmacotherapy* 1996;16:1009-17.
15. Khan D, Laber DA, Yam L. Use of high dose warfarin in a patient with warfarin resistance. Abstract of the 44th Annual Meeting of the ASH. 2002.
16. Kamali F, Edwards C, Butler TJ, Wynne HA. The influence of (R)- and (S)-warfarin, vitamin K and vitamin K epoxide upon warfarin anticoagulation. *Throm Haemost* 2000;84:39-42.
17. Linder MW. Genetic mechanisms for hypersensitivity and resistance to the anticoagulant warfarin. *Clin Chim Acta* 2001;308:9-15.
18. Alving BM, Strickler MP, Knight RD, Barr CF, Berenberg JL, Peck CC. Hereditary warfarin resistance. Investigation of a rare phenomenon. *Arch Intern Med* 1985; 145:499-501.
19. Sanchez Villegas JM, Piqueras J, Nicolau I, Pico M, Soler JA, Monasterio J. Resistance to antivitamins K. *Sangre (Barc)* 1992;37:297-8.
20. Holt RJ, Freytes CO. Familial warfarin resistance. *Drug Intell Clin Pharm* 1983; 17: 281-3.

---

AUTORES: Susana Faria, Elisio Costa, Rosa Branca, José Barbot. Serviço de Hematologia, Hospital de Crianças Maria Pia.

*Correspondência:* José Barbot, Serviço de Hematologia, Hospital de Crianças Maria Pia, Rua da Boavista 827, 4050-111 Porto (Portugal).  
E-mail: hematologia@hmariapia.min-saude.pt