

## AVALIAÇÃO DA CAUSALIDADE DE REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO

Uma mulher de 76 anos, com histórico clínico de fibrilação atrial desde 2019, hipertensão arterial, diabetes tipo 2, doença arterial coronariana e insuficiência renal crônica (taxa de filtração glomerular= 50 mL/min per 1,73 m<sup>2</sup>), em uso de dabigatrana 110mg 2x/dia para prevenção de acidente vascular encefálico, foi hospitalizada devido hematêmese e melena.

A paciente reportou que nunca havia apresentado estes sintomas e que, no dia anterior à admissão hospitalar, teve desconforto abdominal e perda de apetite, sem nenhum outro comemorativo que pudesse indicar a precipitação do sangramento. Quando perguntada sobre o uso do medicamento, informou que não utilizava o anticoagulante há quatro dias.

No leito, apresentava-se afebril (temperatura 36,3°C), normotensa (105/80mmHg), com frequência cardíaca (90bpm) normal. O exame físico identificou palidez na conjuntiva, abdome flácido, dolorido e timpânico.

O hemograma mostrou contagem de glóbulos brancos de 6890/ $\mu$ L e nível de hemoglobina (Hb) de 41 g/dL. O teste de função da coagulação apresentou os seguintes resultados: tempo de trombina (TT) > 180 s; tempo de tromboplastina parcial ativada, 36,2 s; e razão normalizada internacional (INR), 1,20. Os parâmetros bioquímicos do paciente eram os seguintes: albumina, 34,6 g/L; e creatinina sérica, 251,0  $\mu$ mol/L. A endoscopia detectou gastrite erosiva aguda, com sangramento ativo. Ausência de *H. pylori*.

Para o controle do sangramento, foram prescritos para a paciente duas unidades de 400 mL de concentrado de hemácias, inibidor da bomba de prótons (IBP) e octreotida por via intravenosa. Com o tratamento, houve melhora do nível de Hb (67 g/L). No entanto, no dia seguinte, a paciente defecou aproximadamente 400 mL de fezes escurecidas. Os exames laboratoriais demonstram que Hb, TT, PT e INR eram de, respectivamente, 44 g/L, 121,20 s, 14,2 s e 1,25. A conduta médica foi prescrever concentrado de hemácias e 2,5g de idarucizumabe 2x/dia por infusão endovenosa. Doze horas depois, o TT do paciente era de 17,4 s. No quarto dia de hospitalização, observou-se a resolução dos sintomas de hematêmese e melena.

Abaixo é possível visualizar os valores dos exames laboratoriais realizados durante a permanência hospitalar

Table 1 Laboratory values during hospitalization

Hospital day	Hb (g/L)	TT (s)	PT (s)	APTT (s)	INR	SCr ( $\mu$ mol/L)
Day 1	41	> 180	13.7	36.2	1.20	251
Day 2	67	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Day 3	44	121.20	14.2	36.3	1.25	229
Day 4	56	17.40	13.1	25.9	1.15	213
Day 5	57	18	12.6	26.0	1.10	202

Diante do exposto, avalie se o sangramento no trato gastrintestinal foi causado pelo uso da dabigatrana.

Se sim, qual a etiologia do evento (RAM ou erro de medicação).

Qual o nexos de imputabilidade da reação adversa ao medicamento?

Para a avaliação da causalidade, utilize o algoritmo desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde e o Upsalla Monitoring Centre.

### **1) DEFINIDA**

- Evento clínico, podendo incluir anormalidade de exames de laboratório, que ocorra em um espaço de tempo plausível em relação à administração do medicamento;
- Não pode ser explicado por doenças concomitantes, por outros medicamentos ou substâncias químicas;
- A resposta da retirada do medicamento deve ser clinicamente plausível;
- O evento deve ser farmacológica ou fenomenologicamente definido.
- Reintrodução satisfatória, se necessário.

### **2) PROVÁVEL**

- Evento clínico, podendo incluir anormalidades de exames laboratoriais, com um tempo de sequência razoável da administração do medicamento;
- Improbabilidade de ser atribuído a doenças concomitantes, outros medicamentos ou substâncias químicas;
- Apresenta uma razoável resposta clínica após a retirada do medicamento;
- A informação de reintrodução não é necessária para completar a definição.

### **3) POSSÍVEL**

- Evento clínico, podendo incluir anormalidade de exames de laboratório, com um tempo de sequência razoável da administração do medicamento;
- Poderia também ser explicado por doença concomitante, outros medicamentos ou substâncias químicas;
- A informação sobre retirada do medicamento pode estar ausente ou não ser claramente reconhecida.

### **4) IMPROVÁVEL**

- Evento clínico, podendo incluir anormalidade de exames de laboratório, que apresenta uma relação temporal com a administração de um medicamento;
- Determina uma improvável relação causal e no qual outros medicamentos, substâncias químicas ou doenças subjacentes oferecem explicações plausíveis.

### **5) CONDICIONAL/ NÃO CLASSIFICADO**

- Evento clínico, podendo incluir anormalidade de exames de laboratório, notificado como uma reação adversa;
- Mais dados são essenciais para uma avaliação apropriada ou os dados adicionais estão sob avaliação.

### **6) NÃO ACESSÍVEL/ NÃO CLASSIFICADO**

- Notificação sugerindo uma reação adversa que não pode ser julgada, porque a informação é insuficiente ou contraditória e não pode ser verificada ou suplementada.