

Identificação da qualidade da anticoagulação em pacientes que utilizam varfarina e fatores associados

003

Lucas de Faria Martins Braga*
Josiane Moreira da Costa*
Carla Jorge Machado*
Maria Auxiliadora Parreiras Martins *

Resumo

A varfarina é um anticoagulante oral amplamente utilizado na prevenção de eventos tromboembólicos, sendo disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde do Brasil. Entretanto, a manutenção da qualidade da anticoagulação oral é um desafio na prática clínica, sendo a identificação de fatores que interferem nesse processo de importância para o contexto clínico e científico. Este é um estudo transversal, conduzido em um hospital universitário de Minas Gerais, com o objetivo de identificar a qualidade da anticoagulação oral de pacientes em uso de varfarina e fatores associados. A qualidade da anticoagulação foi avaliada por meio do time in therapeutic range (TTR), que permite identificar a proporção de tempo em que o paciente apresentou valores de razão normatizada internacional (RNI) dentro da faixa terapêutica desejada. Os valores de TTR foram associados a características clínicas e demográficas utilizando-se regressão logística uni e multivariada. O TTR médio foi 61,8% (DP + 1,00), sendo que 204 (46,3) pacientes apresentaram controle inadequado da anticoagulação. As variáveis sexo (OD: 1,82; P: 0,005; IC: 1,204335 -2,761345), uso da varfarina diferente do prescrito (OD:2,81; P< 0,005; IC: 1,700-4,632352) e ocorrência de sangramento (OD:1,70; P< 0,005; IC: 1,013157-4,632352) foram preditoras de TTR inadequado. Indicações de uso, tromboembolismo e valvulopatia foram preditoras de TTR adequado. Os achados contribuem para melhor conhecimento do perfil dos pacientes com controle inadequado da anticoagulação oral e estabelecimento de estratégias que promovam qualidade na anticoagulação.

Palavras-chave: Varfarina. Uso de medicamentos. Anticoagulantes.

INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia mais comum na prática clínica¹, sendo que o envelhecimento populacional e aumento da expectativa de vida contribuem para o aumento da prevalência desse problema de saúde². A FA consiste em um fator de risco isolado para a ocorrência de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi)³, sendo indicada a terapia anticoagulante como medida preventiva.

O uso de inibidores da vitamina K (IVK) tem se mostrado efetivo na redução do risco de

morte nesse perfil de pacientes, destacando-se a varfarina, que é um medicamento derivado cumarínico⁴. Apesar de eficaz na prevenção e tratamento de eventos tromboembólicos⁵, o uso de varfarina está associado a riscos de complicações devido à sua estreita faixa terapêutica, grande variabilidade dose resposta e considerável interação com medicamentos e alimentos ricos em vitamina K⁶. Para reduzir esses riscos, a monitorização do tratamento com varfarina é realizada por meio da relação normatizada internacional

DOI: 10.15343/0104-7809.202145003009

* Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. Belo Horizonte / MG, Brasil.
E-mail: josycosta2@yahoo.com.br

(RNI)⁷, calculada a partir da atividade da protrombina.

A avaliação da qualidade do controle da anticoagulação oral com varfarina pode ser realizada pelo cálculo do time in therapeutic range (TTR), que permite identificar a proporção de tempo em que o paciente apresentou valores de RNI dentro da faixa terapêutica desejada. O TTR é calculado pela interpolação linear de uma série histórica de resultados da RNI⁸. Valores baixos do TTR estão associados à maior incidência de complicações tromboembólicas e hemorrágicas, como o acidente vascular encefálico hemorrágico⁹ e sugerem a necessidade de implementação de estratégias relacionadas à promoção do uso adequado da varfarina¹⁰.

As clínicas de anticoagulação (CA), em geral de composição multiprofissional, realizam, dentre as principais atividades, o seguimento de pacientes em uso da varfarina, dosagem da RNI e ajuste de dose

do medicamento. Apesar de pesquisas apontarem as contribuições dessas clínicas na qualidade da anticoagulação¹¹, um estudo realizado no Brasil identificou grupos de pacientes acompanhados em CA que apresentavam TTR abaixo da média desejada (<60,0%) expondo-os ao maior risco de eventos indesejáveis¹². Os autores sugerem que valores de TTR médio abaixo de 60% merecem investigação e podem contribuir para implementação de estratégias que promovam melhor qualidade da anticoagulação oral¹². Isso pode ainda ser mais importante em países em desenvolvimento, onde o uso de anticoagulantes orais tem aumentado nas últimas décadas¹³, além do fato de que a maioria dos pacientes nesses países apresentam especificidades socioculturais que influenciam o uso da varfarina.

O presente estudo possui o objetivo de identificar a qualidade da anticoagulação oral de pacientes atendidos em uma CA assim como fatores associados ao baixo TTR.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, conduzido em uma CA localizada em um hospital universitário em Minas Gerais.

Local do estudo

O ambulatório em estudo presta assistência a cardiopatas por meio de acompanhamento especializado, sendo a equipe composta por três médicos (um cardiologista, um clínico e um hematologista), seis farmacêuticos, um residente farmacêutico, dois acadêmicos de farmácia e uma enfermeira. Nos atendimentos, avalia-se o resultado do exame de RNI – realizado com antecedência de 48 horas – e colhem-se dados sobre hábitos de vida, alimentares e medicamentos em uso. Se necessário, é feito o ajuste da dose de varfarina, seguido

de reagendamento da consulta. A frequência da realização dos exames de RNI e o ajuste da dose do anticoagulante segue o protocolo institucional. O registro da consulta é realizado em prontuário informatizado.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram considerados elegíveis pacientes com idade >18 anos, com indicação de anticoagulação oral crônica e em uso de varfarina por >60 dias, atendidos no ambulatório entre agosto a dezembro de 2017 e com, no mínimo, dois resultados de RNI registrados no período. Foram excluídos pacientes que apresentaram apenas um RNI durante o período analisado.

Coleta e análise dos dados

Os dados foram extraídos do sistema

informatizado do ambulatório, por meio de geração de relatório. As variáveis coletadas foram: faixa terapêutica alvo de RNI; sexo; idade; município de residência; número de indicações de anticoagulação por paciente; uso de varfarina diferente do prescrito; consumo irregular de vitamina K; consumo irregular de chá; ocorrência de mudança de laboratório; ocorrência de sangramento; modificação nos demais medicamentos em uso e relato de internação.

Essas variáveis fazem parte do protocolo de atendimento ambulatorial, sendo que o prontuário eletrônico possui campo específico para o preenchimento das mesmas durante as consultas. Essas informações são de preenchimento obrigatório a cada consulta e o profissional responsável pelo atendimento não consegue salvar o registro se algum campo não tiver sido preenchido.

Conforme registros de resultados de exame de RNI, foi calculado o TTR, individualmente, utilizando a fórmula Rosendaal¹⁴, que envolve a interpolação linear dos resultados de RNI. O TTR é expresso em porcentagem, sendo necessário o mínimo de duas mensurações da RNI para o seu cálculo. Para os participantes que tiveram intervalos de consultas > 56 dias, foram utilizados valores de RNI para calcular o TTR para os intervalos válidos e, em seguida, usado cada valor obtido para cálculo do TTR final. Todas as variáveis foram registradas em planilha do programa Microsoft Excel 2007, seguido de realização de análise estatística.

A análise estatística foi realizada utilizando o programa Stata/SE 12.0 for Mac. A idade

foi expressa em média e desvio padrão e foi analisada utilizando test t de Student; variáveis categóricas foram analisadas usando o qui-quadrado de Pearson, sendo que essa análise consistiu na análise univariada. Os fatores preditores independentemente associados ao TTR inadequado foram determinados por meio de análises de regressão logística, com obtenção de odds ratio (OR), que representam a chance de TTR inadequada de uma dada categoria da variável comparada com a categoria de referência.

Para compor esse modelo de regressão logística, os valores que tiveram significância inferior a 20% ($p < 0,20$) na análise univariada foram incluídos em um modelo inicial. O modelo final foi obtido por deleção sequencial de variáveis, onde aquelas com maiores significâncias estatísticas foram sendo retiradas uma a uma até que tivessem permanecido no modelo final apenas aquelas com nível de significância igual ou inferior a 5%. Foi indicado ainda o intervalo de confiança de 95% para OR. O nível de significância considerado foi 5% ($p < 0,05$).

Este estudo faz parte do ensaio clínico denominado "Avaliação da implementação de intervenção educacional em pacientes com controle inadequado da anticoagulação oral com antagonista da vitamina K atendidos em dois hospitais de ensino", Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC): RBR-9cy6py and UTN: U1111-1217-0151 (March, 2019), aprovado pelo comitê de ética CAAE: 65928316.3.0000.5149, número do parecer: 2.018.850.

RESULTADOS

Foram analisados 2.113 registros de consultas correspondentes a 441 pacientes. Desses, 204 (46,3) apresentaram controle inadequado de anticoagulação (TTR médio geral: 61,8 DP + 1,00). A média de idade foi de 60,8 anos (DP: +13), ocorrendo predominância do sexo feminino e de pacientes com faixa terapêutica

de RNI 2,0 - 3,0, conforme apresentado na Tabela 1.

Identificaram-se 691 registros de indicações clínicas para o uso de anticoagulante, sendo uma média de 1,57 indicações por paciente. A tabela 2 apresenta as especificações das indicações.

No modelo final, identificaram-se as variáveis

sexo, indicações de tromboembolismo, valvulopatia, uso de varfarina diferente do prescrito e sangramento como preditoras de baixo TTR.

Identificou-se que as variáveis sexo feminino, uso da varfarina diferente do prescrito e sangramento estão associadas positivamente com TTR inadequado (tabela 3). Tromboembolismo e valvulopatia reumática estão negativamente associados com TTR inadequado.

Os resultados do modelo final encontram-se apresentados na tabela 3.

Por meio do modelo final de regressão logística identificou-se que a chance de TTR inadequado entre pacientes do sexo feminino é 82,4% maior se comparado a pacientes do sexo masculino. Além disso, a chance de TTR inadequado entre pacientes com tromboembolismo é 66% menor (100% - 34%) se comparado a pacientes sem tromboembolismo.

Tabela 1 – Caracterização dos pacientes conforme TTR e análise univariada. Belo Horizonte - MG, 2017.

	TTR* < 60,0% - n (%)	TTR* > 60,0% - n (%)	Total - n (%)	P
Faixa terapêutica alvo de RNI				
2,0-3,0	144 (70,59)	170 (71,49)	314 (71,20)	0,835
2,5-3,5	60 (29,41)	67 (28,51)	127 (28,80)	
Sexo				
Masculino	137 (67,16)	128 (54,01)	265 (60,09)	0,005
Feminino	67 (32,84)	109 (45,99)	176 (39,91)	
Município de residência				
Belo Horizonte	123 (60,29)	132 (55,32)	255 (57,82)	0,564
Região metropolitana	67 (32,84)	88 (37,45)	155 (35,14)	
Interior de Minas Gerais	14 (6,86)	17 (7,23)	31 (7,04)	
Número de indicações de anticoagulação por paciente				
1	108 (52,94)	120 (50,63)	228 (51,70)	0,629
2 ou mais	96 (47,06)	117 (49,37)	213 (48,30)	
Idade				
<60 anos	84 (41,18)	98 (41,35)	182 (41,27)	
60 – 69 anos	54 (26,47)	64 (27,00)	118 (26,76)	0,988
70 – 79 anos	45 (22,06)	53 (22,36)	98 (22,22)	
> 80 anos	21 (10,29)	22 (9,28)	43 (9,75)	
Uso de varfarina diferente do prescrito				
Não	141 (69,12)	206 (86,92)	347 (78,68)	<0,001
Sim	63 (30,88)	31 (13,08)	94 (21,32)	
Consumo irregular de vitamina k				
Não	200 (98,04)	233 (98,31)	433 (78,68)	<0,999
Sim	4 (1,69)	4 (1,96)	8 (1,81)	
Consumo irregular de chá				
Não	178 (87,25)	218 (91,98)	396 (89,90)	0,102
Sim	26 (12,75)	19 (8,02)	45 (10,20)	
Ocorrência de mudança de laboratório				
Não	173 (84,80)	209 (88,19)	382 (86,62)	0,298
Sim	31 (15,20)	28 (11,81)	59 (13,38)	
Ocorrência de sangramento				
Não	151 (74,02)	204 (86,08)	355 (80,50)	

continua...

continuação tabela 1...

	TTR* < 60,0% - n (%)	TTR* > 60,0% - n (%)	Total - n (%)	P
Sim	53 (25,98)	33 (13,92)	86 (19,50)	
Modificação nos demais medicamentos em uso				
Não	112 (54,90)	149 (62,87)	261 (59,18)	0,090
Sim	92 (45,1)	88 (37,13)	180 (40,82)	
Ocorrência de Internação				
Não	183 (89,71)	226 (95,36)	409 (92,74)	0,023
Sim	21 (10,29)	11 (4,64)	32 (7,26)	
TOTAL POR CATEGORIA	204 (100,00)	237 (100,00)	441 (100,00)	

*TTR- Time in therapeutic range

Tabela 2 – Especificação das indicações de anticoagulação conforme TTR. Belo Horizonte - MG, 2017.

Indicação de anticoagulação	TTR* < 60,0% - n (%)	TTR > 60,0% - n (%)	Total - n (%)	P
Fibrilação atrial /flutter	135 (47,36)	150 (52,64)	285 (100)	0,527
Prótese cardíaca	94 (48,95)	98 (51,04)	192 (100)	0,318
AVC**	42 (47,20)	47 (52,80)	89 (100)	0,843
Miocardiopatia	27 (46,55)	31 (53,45)	58 (100)	0,962
Tromboembolismo	11(25,58)	32 (74,42)	43 (100)	0,004
Valvulopatia reumática	7 (29,20)	17 (70,80)	24 (100)	0,084

*TTR, Time in therapeutic range; ** AVC, Acidente Vascular Cerebral

Tabela 3 – Modelo final da Regressão logística. Belo Horizonte - MG, 2017.

TTR inadequado	Odds Ratio	p>z	95 % IC	
Sexo feminino	1,82	0,005	1,204335	2,761345
Tromboembolismo	0,34	0,005	0,161002	0,717477
Valvulopatia	0,36	0,034	0,137317	0,927559
Uso da varfarina diferente do prescrito	2,81	0	1,700653	4,632352
Ocorrência de sangramento	1,70	0,045	1,013157	4,632352

DISCUSSÃO

Observou-se que as principais indicações para anticoagulação são FA não valvar e valvar, prótese mecânica valvar e acidente vascular encefálico. Tromboembolismo e valvulopatia também foram identificados como variáveis negativamente associadas ao baixo TTR sendo essa associação não identificada na literatura.

A variável problemas de adesão, interpretada como registro em prontuário de uso da varfarina diferente do prescrito, foi uma variável identificada dentre os sujeitos em estudo. Essa também foi uma variável identificada como preditora de baixo TTR, como já apontado pela literatura, e continua sendo temática de preocupação^{15,16}. Ressalta-se que ela possui caráter multifatorial e reflete questões relacionadas ao entendimento e adesão ao tratamento. Para essa mensuração, a adesão autorreferida é uma estratégia que possui relevância em pesquisas científicas e apresenta boa qualidade quando comparada a escalas e demais instrumentos¹⁷.

Ocorrência de sangramento foi positivamente associada ao baixo TTR. Ao se tratar da segurança do tratamento com varfarina, deve-se atentar para o grupo de pacientes que não consegue se manter na faixa terapêutica alvo de anticoagulação, estando mais susceptíveis aos eventos hemorrágicos e ou tromboembólicos^{17,18}. Nos prontuários analisados, foram relatados apenas eventos hemorrágicos, entretanto, devem ser conduzidos estudos mais aprofundados que

consigam estabelecer os principais fatores associados ao risco de eventos hemorrágicos e tromboembólicos. Ao longo do tratamento com varfarina, outras comorbidades podem surgir e, com elas, outros medicamentos podem ser incluídos na farmacoterapia, o que aumenta o risco de interações medicamentosas. A literatura descreve que o uso concomitante de medicamentos e comorbidades podem estar associados ao maior risco de sangramento. O RNI torna-se instável com a introdução, mudança na dose ou suspensão de muitos medicamentos comuns, como antibióticos¹⁹. Entretanto, a associação entre modificações nos demais medicamentos em uso e baixo TTR não foi estatisticamente significativa no presente estudo. Isso pode estar associado ao fato de não ter sido mensurada a adesão aos demais medicamentos em uso e somente a ocorrência ou não de relato de modificações na farmacoterapia. Algumas dessas modificações podem estar associadas a alterações em medicamentos que não interagem com a varfarina, o que não ofereceria risco de comprometimento do RNI.

O presente estudo possui como limitação o uso de fontes terciárias de informação, sendo o registro em prontuário realizado pelos profissionais de saúde, a partir do relato dos pacientes. Como o ambulatório funciona em município localizado em Minas Gerais, os resultados não permitem a extrapolação dos dados.

CONCLUSÃO

Os achados contribuem para melhor conhecimento do perfil dos pacientes com controle inadequado. Uma vez que foram demonstradas, a existência de variáveis

preditoras da qualidade da anticoagulação oral, entende-se que os resultados possam nortear o estabelecimento de estratégias que promovam maior qualidade no tratamento anticoagulante.

REFERÊNCIAS

1. Westerman S, Wenger N. gender differences in atrial fibrillation: A review of epidemiology, management, and outcomes. *Curr Cardiol Rev.* 2019; 15(2):136–44. doi: 10.2174/1573403X15666181205110624.
2. Zimmerman LI, Fenelon G, Martinelli Filho M, Grupi C, Atié J, Lorga Filho A, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretrizes brasileiras de fibrilação atrial. *Arq Bras Cardiol.* 2016; 106 (4 supl.2):1-22. doi: 10.5935/abc.20160055.
3. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the framingham study. *Stroke.* 1991; (8):983-88. doi: 10.1161/01.str.22.8.983.
4. Gregory YHL, Amitava B, Giuseppe B, Chern C, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation. *Chest.* 2018 ;154(5):531-75. doi 10.1016/j.chest.2018.07.040.
5. Katzung B G et al. *Farmacologia Básica e Clínica.* 10. ed. São Paulo: Mc Graw Hill, 2014.
6. Gateman D, Trojnar ME, Agarwal G. Time in therapeutic range: warfarin anticoagulation for atrial fibrillation in a community-based practice. *Can Fam Physician* 2017;63:425-31. Disponível em: doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03075.x.
7. Witt DM, Niewlaat R, Clark NP, Ansell J, Holbrook A, Skov J, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv.* 2018 27;2(22):3257–91. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024893.
8. Marsh EB, Llinas RH, Schneider ALC, Hillis AE, Lawrence E, Dziedzic P, et al. Predicting hemorrhagic transformation of acute ischemic stroke prospective validation of the HERS score. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(2):1-8. doi: 10.1097/MD.0000000000002430.
9. Rose AJ, Hylek EM, Ozonoff A, Ash AS, Reisman JJ, Berlowitz DR, et al. Risk-adjusted percent time in therapeutic range as a quality indicator for outpatient oral anticoagulation results of the veterans affairs study to improve anticoagulation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2011; 4:22-29. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.110957738.
10. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation.* 2008;118(20):2029-37. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.750000.
11. Prochaska JH, Gobel S, Keller K, Coldewey M, Ullmann A, Lamparter H, et al. Health based management of patients receiving oral anticoagulation therapy: results from the observational thrombEVAL study. *J Thromb Haemost.* 2017;15(7):1375-85. doi: 10.1111/jth.13727.
12. Martins MAP, Costa JM, Mambrini JMV, Ribeiro ALP, Benjamin EJ, Brant LCC, Paasche-Orlow MK, Magnani, JW. Health literacy and warfarin therapy at two anticoagulation clinics in Brazil. *Heart.* 2017;103(14):1089-95. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310699.
13. Singer DE, Hellkamp AS, Piccini JP, Mahaffey KW, Lokhnygina Y, Pan G, Halperin JL, et al. Impact of global geographic region on time in therapeutic range on warfarin anticoagulant therapy: data from the ROCKET AF. *J Am Heart Assoc.* 2(1) 2013. doi: 10.1161/JAHA.112.000067.
14. Rosendaal FR, Cannegieter SC, Van Der Meer FJM, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb. Haemost.* 1993;69(3):236-39. doi: 10.1055/s-0038-1651587.
15. Limdi NA, Brown TM, Shendre A, Liu N, Hill CE, Beasley TM. Quality of anticoagulation control and hemorrhage risk among African American and European American warfarin users. *Pharmacogenet Genomics.* 2017;27(10):347–55. doi: 10.1097/FPC.0000000000000298.
16. Zdyb EG, Courtney M, Malik S, Schmidt MJ, Lyden AE. Impact of discharge anticoagulation education by emergency department pharmacists at a tertiary academic medical center. *J Emerg Med.* 2017;53(6):896–903. doi: 10.1016/j.jemermed.2017.06.008.
17. Stirratt MJ, Dunbar-Jacob J, Crane HM, Simoni J, Czajkowski S, Hilliard ME, et al. Self-report measures of medication adherence behavior: recommendations on optimal use. *Transl Behav Med.* 2015;5:470–82. doi: 10.1007/s13142-015-0315-2.
18. Gellad WF, Thorpe CT, Steiner JF, Voils CI. The myths of medication adherence. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(12):1437-41. doi: 10.1002/pds.4334.
19. Saito M, Hatakeyama S, Hashimoto H, Suzuki T, Jubishi D, Kaneko M, et al. Dose-dependent artificial prolongation of prothrombin time by interaction between daptomycin and test reagents in patients receiving warfarin: a prospective in vivo clinical study. *Ann Clin Microbiol Antimicro.* 2017;16-27. doi: 10.1186/s12941-017-0203-3.

Recebido em maio de 2020.

Aceito em janeiro de 2021.