

ESTARÃO OS DOENTES COM FIBRILHAÇÃO AURICULAR MEDICADOS COM VARFARINA EFICAZMENTE HIPOCOAGULADOS? ESTUDO OBSERVACIONAL EM DUAS UNIDADES DE SAÚDE FAMILIAR DA REGIÃO DE LISBOA

ARE PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION MEDICATED WITH WARFARIN EFFECTIVELY HYPOCOAGULATED? OBSERVATIONAL STUDY IN TWO FAMILY HEALTH UNITS IN THE LISBON REGION.

Inês Correia Tavares, Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, ACES Loures Odívetas

Inês Santos Silva, Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, ACES Loures Odívetas

Mónica Cró de Nóbrega, Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, ACES Loures Odívetas

Cláudia Antão, Médica Assistente de Medicina Geral e Familiar, ACES Loures Odívetas

Resumo

A fibrilhação auricular (FA) é uma das principais causas de acidente vascular cerebral e a redução deste risco passa pela hipocoagulação eficaz, que se traduz por maximizar o número de INRs em intervalo terapêutico (TTR) nos doentes medicados com varfarina.

Este estudo observacional e retrospectivo analítico teve como objetivos aferir os valores de TTR dos utentes medicados com varfarina por FA e inscritos em duas Unidades de Saúde Familiar e comparar a existência de fatores de risco potencialmente modificáveis e o número de eventos cardiovasculares e hemorrágicos entre os doentes com bom e mau controlo terapêutico.

No total de 50 utentes elegíveis, 57,8% tinham valores de INR dentro do intervalo terapêutico e o valor médio de TTR foi 57,89%. Relativamente a fatores de risco modificáveis, 22% dos utentes apresentaram tensão arterial não controlada e 26% tinham prescritos anti-inflamatórios não esteroides ou anti-plaquetários. No grupo com mau controlo terapêutico, 58% tiveram eventos cardiovasculares e hemorrágicos ($p = 0,288$), e 58% apresentaram fatores de risco hemorrágico potencialmente modificáveis ($p = 0,845$).

O presente estudo verificou um bom controlo terapêutico relativamente a estudos nacionais e internacionais e valores inferiores a estudos nos cuidados de saúde primários a nível nacional. Associado ao grupo com mau controlo terapêutico, existiu maior número de eventos cardiovasculares e hemorrágicos e fatores de risco potencialmente modificáveis, apesar da ausência de significado estatístico.

Este estudo veio demonstrar que ainda existe um longo caminho a percorrer na melhoria do tratamento da FA em doentes hipocoagulados com varfarina nos cuidados de saúde primários, sendo necessária uma abordagem mais abrangente do utente de forma a diminuir a morbimortalidade nos mesmos.

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is one of the main causes of stroke and one way to reduce the associated risk is through effective anticoagulant therapy, which means maximizing the number of INRs in therapeutic range (TTR) when using warfarin in patients.

This retrospective observational and analytical study aims to assess TTR indicators in patients receiving warfarin for atrial fibrillation under the medical care of two family health units in Lisbon, Portugal, as well as to compare the existence of suboptimal modifiable haemorrhagic risk factors and the number of haemorrhagic and cardiovascular events among patients with good or bad therapeutic control.

In a total of 50 eligible patients, 57,8% had INR values within the therapeutic range and the average TTR value was 57,89%. When it comes to modifiable haemorrhagic risk factors, 22% of the patients had uncontrolled hypertension and 26% had been prescribed with nonsteroidal anti-inflammatory or anti-platelet drugs. In the group with bad therapeutic control, 58% of the patients had haemorrhagic and cardiovascular events ($p = 0,288$) and 58% had suboptimal modifiable haemorrhagic risk factors ($p = 0,845$).

This study confirmed a good therapeutic control regarding warfarin use when comparing to other national and international

Palavras chave:
fibrilhação
auricular; varfarina;
TTR



studies in general. However, it showed lower values when comparing the results to other national primary care studies. There was a higher number of haemorrhagic and cardiovascular events and suboptimal modifiable haemorrhagic risk factors in the group with bad therapeutic control, although those numbers were not statistically significant.

This study shows there is still a long way to go when it comes to improving the treatment of AF in patients medicated with warfarin in primary care units. Hence, a broader approach of these patient is needed, in order to reduce their morbimortality.

Keywords:

atrial fibrillation;
warfarin; TTR

Introdução

De acordo com as estatísticas da *World Health Organization* (WHO), as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte a nível global. Dentro dos fatores de risco para estas doenças, a fibrilhação auricular (FA) constitui a arritmia cardíaca mais comum, com uma prevalência estimada de 3% em adultos com idade superior a 20 anos e incidência superior na população idosa dos países desenvolvidos^[1;2;3]. Em Portugal, segundo o estudo Safira, a prevalência desta arritmia ronda os 9% na população com idade superior a 65 anos^[6]. Apesar dos avanços na otimização da abordagem de doentes com FA, esta arritmia mantém-se como uma das principais causas de Acidente Vascular Cerebral (AVC), Insuficiência Cardíaca (IC), morte súbita e morbidade cardiovascular em todo o mundo^[2].

A hipocoagulação com varfarina é utilizada na prevenção primária dos eventos tromboembólicos nos doentes com esta arritmia, mas tem alguns riscos patentes, relacionados não só com a hipocoagulação insuficiente mas também quando esta é excessiva. Alguns estudos descrevem uma redução do risco de AVC com o uso de hipocoagulação com varfarina na ordem dos 60%, à custa de um risco aumentado de hemorragia^[4]. Torna-se imperativo o correto manuseamento desta terapêutica, que passa por manter o *International normalized ratio* (INR) no intervalo terapêutico entre 2 e 3^[6]. O tempo no intervalo terapêutico (TTR) quantifica a percentagem de medições que se encontram dentro desta faixa e, tratando-se de uma medida de qualidade habitualmente usada na hipocoagulação com varfarina, deve ser maximizado^[2;3;4]. A literatura é uniforme em concordar que TTRs superiores ($\geq 70\%$) se correlacionam com melhores *outcomes* em utentes com FA medicados com varfarina^[1;2;3;4].

Com este estudo, pretendemos aferir os valores de TTR dos utentes diagnosticados com FA seguidos em

duas Unidades de Saúde Familiar (USF) e comparar a existência de fatores de risco potencialmente modificáveis e o número de eventos cardiovasculares e hemorrágicos entre os doentes com bom e mau controlo terapêutico.

Material e Métodos

Trata-se de um estudo observacional, multicêntrico, retrospectivo analítico. Os centros participantes foram a USF LoureSaúdável e USF Ars Medica, pertencentes ao agrupamento de centros de saúde (ACeS) Loures-Odivelas. Os dados foram retirados das plataformas MedicineOne, SClínico, MIM@UF, Sorian, Prescrição Eletrónica Médica (PEM) e Sistema de Apoio ao Médico (SAM), referentes ao período entre 1 de janeiro e 31 de dezembro de 2018.

Todos os diagnósticos estão codificados segundo a Classificação Internacional de Cuidados de Saúde Primários (ICPC-2).

Foram incluídos todos os utentes codificados com o diagnóstico de Fibrilhação/Flutter auricular (K78) nos problemas ativos com, pelo menos, um ano de duração, que se encontrassem sob terapêutica com varfarina, com o mínimo de 5 registos de INR no processo. Foi realizada uma entrevista clínica por via telefónica aos utentes elegíveis, para confirmação de dados no registo clínico e obtenção de valores de INRs adicionais. (figura 1: Recrutamento da amostra).

Foram colhidos dados sociodemográficos e dados clínicos: sexo, idade, tempo de duração da doença e de hipocoagulação com varfarina, valores de INR, fatores de risco hemorrágico potencialmente modificáveis (adaptados do *score* HAS-BLED - tensão arterial não controlada ($> 140/90$ mmHg), abuso etanólico, utilização de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou anti-plaquetários); eventos cardiovasculares (codificados como trombose/acidente vascular cerebral (K90), isquémia cerebral transitória (K89); flebite e

tromboflebite (K94) ou embolia pulmonar (K93)), eventos hemorrágicos (codificados como sangramento/hemorragia, NE (A10), contusão / hemorragia ocular (F75) ou outras hemorragias como hemorragia intra-articular, intracraniana e pericárdica) e o risco

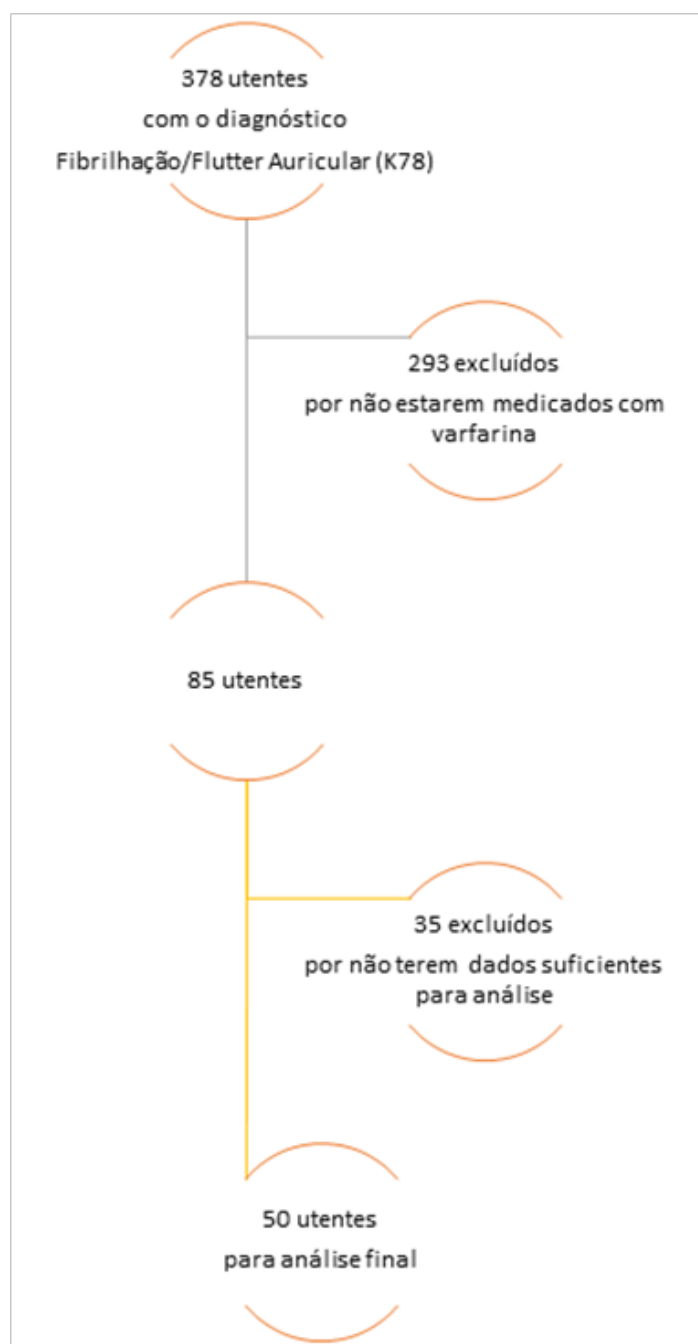


Figura 1 - Recrutamento da amostra

trombótico e hemorrágico, calculados, respetivamente, através dos *scores* CHA2DS2-VASc e HAS-BLED. O cálculo do TTR foi feito usando o método de Rosendaal. Os valores de INR foram agrupados em infraterapêuticos (<2,0), terapêuticos (2,0–3,0) ou supraterapêuticos (>3,0). Foi definido como bom controlo terapêutico valores de TTR $\geq 70\%$ e mau controlo valores de TTR < 70%, segundo a definição da Sociedade Europeia de Cardiologia. O registo da informação e tratamento estatístico dos dados foi feito em *Microsoft Excel*[®] 2010 e *SPSS*[®] versão 24. Procedeu-se à análise descritiva através de frequências relativas e absolutas para as variáveis categóricas e média com desvio padrão para as variáveis contínuas. Comparamos os grupos com bom e mau controlo terapêutico através da análise com teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher, considerando-se estatisticamente significativos valores de $p < 0.05$. Foi obtido o consentimento informado de todos os participantes.

Resultados

Estudámos um total de 50 utentes com uma média de idade de $76,96 \pm 8,14$ anos, 31 (62%) eram do sexo masculino. O diagnóstico de FA tinha em média $5,58 \pm 2,37$ anos de duração e a hipocoagulação com varfarina $5,88 \pm 1,7$ anos. As características sociodemográficas e clínicas estão resumidas na tabela 1. A maioria dos utentes (96%) apresentava risco trombótico aumentado (CHA2DS2-VASc ≥ 2) e 26% apresentavam um alto risco hemorrágico (HAS BLED ≤ 2).

A média de INRs realizados por doente no período do estudo foi de 11,24 (figura 2), sendo que 57,8% dos INRs estavam no intervalo terapêutico ($2,0 \leq \text{INR} \leq 3,0$), 22,6% eram infraterapêuticos (INR < 2,0) e 19,6% eram supraterapêuticos (INR > 3) (figura 2). O valor médio de TTR nesta amostra foi $57,89 \pm 3,35\%$, sendo que 42% dos utentes apresentavam TTR $\geq 70\%$ (figura 3).

Quanto aos eventos descritos durante o período do estudo, um utente teve um AVC, um teve uma trombose venosa profunda (TVP) e seis tiveram episódios hemorrágicos. Houve 11 doentes (22%) com tensão arterial não controlada e 13 (26%) tinham prescritos anti-inflamatórios não esteroides ou anti-plaquetários. A maioria dos utentes (96%) apresentava scores de



Tabela 1 - Caracterização da amostra

Característica	(N=50)
Idade, média, anos	76,96 ± 8,14
Género, n (%)	
Masculino	31 (62)
Feminino	19 (38)
USF, n (%)	
Ars medica	27 (54)
Loure Saudável	23 (46)
Abuso etanólico, n (%)	
Sim	10 (20%)
Não	40 (80%)
Diagnóstico de FA, média, anos	5,58 ± 2,37
Tratamento com varfarina, média, anos	5,88 ± 1,70
Valor de INR, n (%)	
Infraterapêutico (INR < 2)	127 (22,6)
Terapêutico (2,0 ≤ INR ≤ 3,0)	325 (57,8)
Supraterapêutico (INR ≥ 3)	110 (19,6)
TTR, média	57,89 ± 3,35
Controlo terapêutico, n (%)	
Mau (TTR ≤ 70%)	29 (58)
Bom (TTR ≥ 70%)	21 (42)
AVC, n (%)	1 (2)
AIT, n (%)	0
TVP/TEP, n (%)	1 (2)
Hemorragia, n (%)	
Hemorragia Intraocular	0
Hemorragia, Outra	6 (12)
Tensão Arterial não controlada, n (%)	11 (22)
Utilização de AINEs ou anti-plaquetários	13 (26)
Risco trombótico (CHA2DS2-VASc), n (%)	
Score 0	2 (4)
Score 1	0
Score ≥ 2	48 (96)
Risco hemorrágico (HAS-BLED), n (%)	
Baixo (score ≤ 2)	37 (74)
Alto (score ≥ 3)	13 (26)
DP – Desvio Padrão; USF – Unidade de Saúde Familiar; FA - Fibrilhação Auricular; INR – International Normalized Ratio; TTR – Time in Therapeutic Range; AVC – Acidente Vascular Cerebral; AIT – Acidente Isquémico Transitório; TVP – Trombose Venosa Profunda; TEP – Tromboembolismo Pulmonar.	

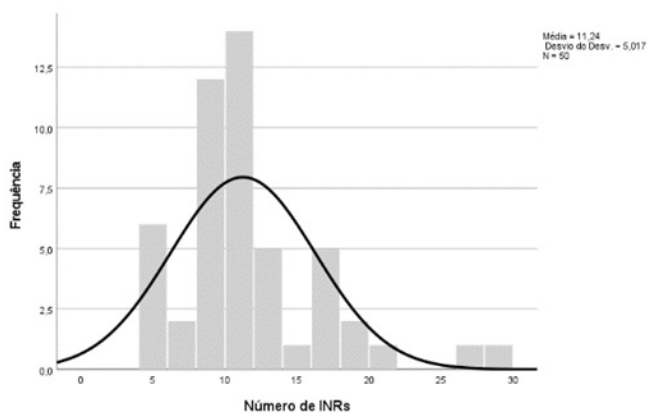


Figura 2: Número de INRs

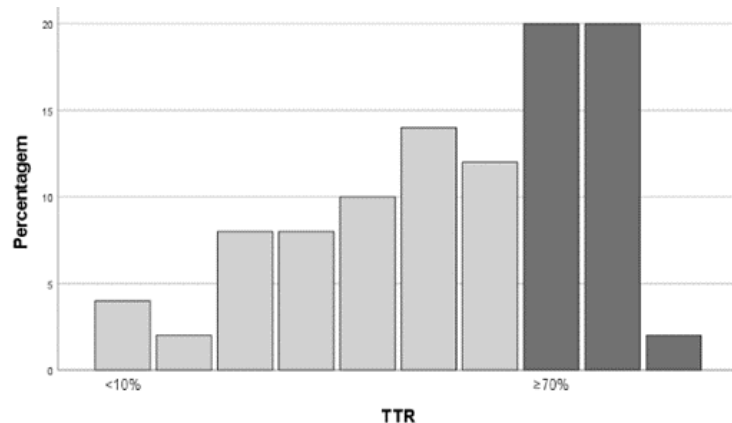


Figura 3: Valor médios de TTR

CHA2DS2- VASc ≥ 2 e dois utentes apresentavam scores iguais a zero.

Do total dos oito eventos cardiovasculares e hemorrágicos ocorridos no período do estudo, seis (58%) ocorreram no grupo com TTR $< 70\%$ ($p = 0,288$). Do total de 34 utentes com fatores de risco hemorrágico potencialmente modificáveis identificados, 23 (58%) pertenciam ao grupo com TTR $< 70\%$ ($p = 0,845$) (tabela 2).

Discussão

A prevalência de FA nas duas Unidades de Saúde Familiar foi de 1,35%, 7,51% nos maiores de 65 anos. As idades eram compreendidas entre os 57 e os 96 anos, com uma média de 76,96 anos e uma superioridade de prevalência de FA nos indivíduos do género masculino (62%), dados concordantes com a evidência existente [1;10].

A indicação para hipocoagulação no contexto desta

arritmia depende do risco trombotico individual, avaliada através da ferramenta CHA2DS2-VASc, tendo indicação para hipocoagulação indivíduos com *score* maior ou igual a dois. A nossa amostra incluiu apenas dois utentes com *score* inferior a dois (*score* = 0), que tinham indicação para hipocoagulação no contexto de doença valvular protésica e estenótica reumática. Todos os restantes doentes da amostra apresentavam indicação para o uso de anticoagulantes orais.

Verificámos um bom controlo terapêutico, com uma média em TTR de 57,89% (mediana de 62,5%), valor bastante superior ao estudo nacional Safira^[6] (com mediana de 41,7%) e ao estudo internacional de Urbonas, G. *et al*^[11] (média de 40%, com apenas 20% dos utentes com TTR $\geq 65\%$). No entanto, em estudos nos cuidados de saúde primários a nível nacional estão descritos valores de TTR mais altos, 67,4% no HIPOGAIA^[7] e 65,3% por Agnelo, P *et al*^[8].

Tabela 2 - Comparação entre grupos

	Ocorrência de eventos cardiovasculares e hemorrágicos	Presença de fatores de risco hemorrágico potencialmente modificáveis
TTR $\geq 70\%$, n (%)	2 (42)	11 (42)
TTR $<70\%$, n (%)	6 (58)	23 (58)
Valor p	.288	.845



Relativamente ao número de eventos cardiovasculares e hemorrágicos ocorridos e aos fatores de risco hemorrágico potencialmente modificáveis nos dois grupos, observámos um maior número de eventos associado ao grupo com mau controlo terapêutico, no entanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa, provavelmente devido ao reduzido tamanho da amostra.

Cerca de 25% da amostra apresentava hipertensão arterial não controlada e uma quantidade significativa possuía outros fatores passíveis de otimização, tendo-se objetivado utilização de medicação anti-inflamatória e anti plaquetária em 26% e registo de abuso etanólico em 20%. Um estudo realizado na Suécia^[12] mostrou prevalência superior de hipertensão arterial não controlada (38.1%), uma prevalência semelhante da utilização de medicação anti inflamatória e anti-plaquetária (28.8%) e uma prevalência significativamente inferior de abuso etanólico (1,6%). O mesmo estudo encontrou uma associação estatisticamente significativa entre estes três fatores de risco e a ocorrência de eventos hemorrágicos em doentes medicados com varfarina.

Como principais limitações ao nosso estudo apontamos, além da pequena amostra já mencionada, a existência de falhas nos registos clínicos, com subnotificação de resultados de exames complementares de diagnóstico bem como de eventos clínicos. O contacto telefónico foi realizado na tentativa de colmatar esta falha, mas em alguns casos não foi possível porque os utentes não tinham em sua posse os resultados de INR relativos ao período de estudo. Uma outra limitação prendeu-se com o período de estudo de avaliação da amostra ser curto, o que poderá ter condicionado a obtenção de resultados mais robustos.

Conclusões

Apesar da ausência de uma associação estatisticamente significativa entre INR lábil (definido no estudo como TTR < 70%) e eventos tromboembólicos e hemorrágicos, verifica-se a existência de uma prevalência considerável de fatores de risco que contribuem para o controlo de INR. A sua otimização é facilitada no contexto dos cuidados de saúde primários, através da racionalização da prescrição de medicação anti-inflamatória e anti-plaquetária, da redução do consumo de álcool e do

controlo dos valores de tensão arterial nesta população. São, pois, necessários mais estudos de melhoria de qualidade ao nível dos cuidados de saúde primários nesta área, com foco não só na otimização destes fatores, mas, possivelmente, também na escolha individualizada do tipo de terapêutica hipocoagulante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vestergaard A, Skjoth F *et al.* The importance of mean time in therapeutic range for complication rates in warfarin therapy of patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-regression analysis. *PLoS ONE*. 2017 Nov 20;12(11):e0188482.
2. P. Kirchhof *et al.*, 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS *European Heart Journal*. 2016 Oct 7;37(38):2893-2962.
3. Gateman D, Trojnar M *et al.* Time in therapeutic range: Warfarin anticoagulation for atrial fibrillation in a community-based practice. *Can Fam Physician*. 2017;63(10):425-431.
4. Szummer K, Gasparini A *et al.* Time in therapeutic range and outcomes after warfarin initiation in newly diagnosed atrial fibrillation patients with renal dysfunction. *Journal of the American Heart Association*. 2017 Mar 1;6(3):e004925.
5. Bungard TJ, Yakiwchul E *et al.* Drug interactions involving warfarin: Practice tool anpractical management tips. *CPJ/RCP*. 2011 Jan; 144(1):21-25e9.
6. Monteiro, Pedro. Estudo Safira: reflexões sobre a prevalência e os padrões de tratamento de fibrilhação auricular e risco cardiovascular em 7500 indivíduos com 65 anos ou mais. *Rev Port Cardiol*. 2018;37(4):307-313.
7. Guedes, M, Rego C. Estudo HIPOGAIA: monitorização da hipocoagulação oral com dicumarínicos no concelho de Gaia. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2015;35(9):459- 465.
8. Agnelo P, Alexandra D; Matias S. Monitorização de doentes sob hipocoagulação oral numa unidade de cuidados de saúde primários. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2013; 33(7): 397-401.
9. Pinho-Costa L, Moreitra S, Azevedo C, et al. APOLO I: controlo da hipocoagulação na fibrilhação auricular. *Revista portuguesa de cardiologia*. 2014; 34(5): 337-345.
10. Gomes, E., Campos, R., Morais, R., Fernandes, M. Estudo FATA: Prevalência de Fibrilhação Auricular e Terapêutica Antitrombótica nos Cuidados de Saúde Primários de um Concelho do Norte de Portugal. *Acta Medica Portuguesa*, 2015;28(1):35-43.
11. Urbonas, G.; Valius, L.; Sakalyte, G; Petniunas, K.; Petniuniene, I. The quality of anticoagulation therapy among warfarin-treated patients with atrial fibrillation in a primary health care setting. *Medicina*, 2019, 55(1):15.
12. Rydberg D, et al. Risk factors for severe bleeding events during warfarin treatment: the influence of sex, age, comorbidity and co-medication. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(6): 867-876.

ANEXO 1 – Variáveis do estudo e respetivo método de recolha.

NOME	MÉTODO
Sexo	Consulta do processo clínico através do MedicineOne e/ou SClínico.
Idade	Consulta do processo clínico através do MedicineOne e/ou SClínico.
Escolaridade	Consulta do processo clínico através do MedicineOne e/ou SClínico.
Abuso etanólico	Consulta do processo clínico através do MedicineOne e/ou SClínico (explícito o consumo de > 8 bebidas por semana) ou com codificação Abuso Crónico do Álcool (P15 – ICPC 2), Abuso Agudo do Álcool (P16 – ICPC 2), nos últimos 3 anos.
USF	Unidade em que o utente está inscrito.
Valor INR	Consulta do processo clínico através do MedicineOne e/ou SClínico.
Diagnóstico de FA (anos)	Consulta do processo clínico através do MedicineOne e/ou SClínico.
Hipocoagulação (anos)	Consulta do processo clínico através do MedicineOne e/ou SClínico.
TTR	Variável calculada a partir dos valores de INR, utilizando o método de Rosendaal. TTR = Número de determinações de INR dentro do intervalo terapêutico/número total de valores.
AVC	Consulta do processo clínico através do MedicineOne e/ou SClínico ou confirmação do utente por entrevista telefónica. Problemas ativos ou passivos codificados segundo o ICPC-2, Trombose / acidente vascular cerebral (K90).
AIT	Consulta do processo clínico através do MedicineOne e/ou SClínico ou confirmação do utente por entrevista telefónica. Problemas ativos ou passivos codificados segundo o ICPC-2, Isquémia cerebral transitória (K89).
TVP/TEP	Consulta do processo clínico através do MedicineOne e/ou SClínico ou confirmação do utente por entrevista telefónica. Problemas ativos ou passivos codificados segundo o ICPC-2, Flebite e Tromboflebite (K94) e Embolia Pulmonar (K93).
Hemorragia	Consulta do processo clínico através do MedicineOne e/ou SClínico ou confirmação do utente por entrevista telefónica. Problemas ativos ou passivos codificados segundo o ICPC-2, Sangramento/Hemorragia, NE (A10).
Hemorragia intracraniana	Consulta do processo clínico através do MedicineOne e/ou SClínico ou confirmação do utente por entrevista telefónica.
Hemorragia intraocular	Consulta do processo clínico através do MedicineOne e/ou SClínico ou confirmação do utente por entrevista telefónica. Problemas ativos ou passivos codificados segundo o ICPC-2, Contusão / hemorragia ocular (F75).
Hemorragia intraarticular	Consulta do processo clínico através do MedicineOne e/ou SClínico ou confirmação do utente por entrevista telefónica.
Hemorragia pericárdica	Consulta do processo clínico através do MedicineOne e/ou SClínico ou confirmação do utente por entrevista telefónica.
Tensão arterial não controlada	Consulta do processo clínico através do MedicineOne e/ou SClínico (TA >140/90 mmHg. Valor avaliado em consulta).
Utilização de AINEs ou antiplaquetários	Consulta do processo clínico através do MedicineOne e/ou SClínico e PEM (qualquer utilização).
Risco Trombótico	Consulta do processo clínico através do MedicineOne e/ou SClínico e PEM e posterior cálculo do CHA2DS2-VASc.
Risco Hemorrágico	Consulta do processo clínico através do MedicineOne e/ou SClínico e PEM e posterior cálculo do HAS-BLED.