



**Faculdades de Enfermagem e
de Medicina Nova Esperança**
De olho no futuro

HOSPITAL NOVA ESPERANÇA

PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM CARDIOLOGIA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE RESIDÊNCIA

MATHEUS OLIVEIRA FERREIRA

**TEMPO DE INTERVALO TERAPÊUTICO (TTR) EM PACIENTES
ANTICOAGULADOS COM VARFARINA EM HOSPITAL TERCIÁRIO DE
JOÃO PESSOA/PB**

JOÃO PESSOA-PB

2024

MATHEUS OLIVEIRA FERREIRA

**TEMPO DE INTERVALO TERAPÊUTICO (TTR) EM PACIENTES
ANTICOAGULADOS COM VARFARINA EM HOSPITAL TERCIÁRIO DE
JOÃO PESSOA/PB**

Trabalho de conclusão de residência
apresentado à Faculdade Nova Esperança
como parte dos requisitos exigidos para
conclusão da Residência Médica em
Cardiologia.

Orientador: Prof. Ivson Cartaxo Braga

JOÃO PESSOA-PB

2024

ATA DE DEFESA DE MONOGRAFIA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM RESIDÊNCIA MÉDICA EM CARDIOLOGIA.

Aos 07 de março de 2024, reuniram-se na Faculdade de medicina Nova Esperança, a banca examinadora composta pelos examinadores:

IVSON CARTAXO BRAGA, CHARLES SARAIVA GADELHA, GEORGE ROBSON IBIAPINA, para avaliar o trabalho de conclusão de curso de **RESIDÊNCIA MÉDICA EM CARDIOLOGIA**, do (a) médico (a) residente **MATHEUS OLIVEIRA FERREIRA**, com título **TEMPO DE INTERVALO TERAPÊUTICO (TTR) EM PACIENTES ANTICOAGULADOS COM VARFARINA EM HOSPITAL TERCIÁRIO DE JOÃO PESSOA/PB**, sob orientação da Dr. **IVSON CARTAXO BRAGA**. Após a apresentação pelo concluinte e as arguições que foram feitas, a Banca Examinadora concedeu-lhe a nota 10,0 (dez), sendo assim, considerado (a) APROVADO (A), cumprindo o que determina o regulamento interno da **COMISSÃO DE RESIDÊNCIA MÉDICA DA FAMENE - COREME**, para a obtenção do **TÍTULO DE ESPECIALISTA EM CARDIOLOGIA** de acordo com as normas emanadas pela Comissão Nacional de Residência Médica - CNRM, do ministério da educação.

JOÃO PESSOA, EM 07 DE MARÇO DE 2024

Ivson Cartaxo Braga

Prof. Dr. Ivson Cartaxo Braga

Orientador – médico cardiologista – Coordenador do programa de residência médica em cardiologia pelo Hospital Nova Esperança (HNE)

Charles Saraiva Gadelha

Prof. Dr. Charles Saraiva Gadelha

Cardiologista – Professor pela faculdade Nova de Medicina Nova Esperança – Coordenador do pós-operatório de cirurgia cardíaca pelo Hospital Nova Esperança

George Robson Ibiapina

Prof. Dr. George Robson Ibiapina

Endocrinologista – Coordenador do programa em residência em clínica médica pelo Hospital Nova Esperança (HNE)

F44t

Ferreira, Matheus Oliveira

Tempo de intervalo terapêutico (ttr) em pacientes anticoagulados com varfarina em hospital terciários de João Pessoa/PB / Matheus Oliveira Ferreira. – João Pessoa, 2024.

17f.

Orientador: Prof^o. Dr^o. Ivson Cartaxo Braga.

Monografia (Residência Médica em Cardiologia) –
Faculdade Nova Esperança - FAMENE

1. Varfarina. 2. Prótese Valvar. 3. Fibrilação Atrial. I. Título.

CDU: 612.17

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Aristóteles Paiva Ferreira e Sônia Devânia Oliveira, pelos princípios ensinados que me tornaram a ser o homem que sou. Pelo amor incondicional, à Maria Clara Pires D'Oliveira dedico todo meu carinho e companheirismo, fidelidade e amor. Ao meu irmão Gabriel Oliveira Ferreira, futuro médico intensivista, agradeço toda paciência de me suportar como irmão.

Aos meus colegas de residência, Giulyano Gaio, Herbert dos Reis, Rossandro Aranha, obrigado pelo suporte, amizade e paciência, além do companheirismo e idolatria que tem por mim.

Aos meus preceptores, agradeço o ensinamento, em destaque para Ivson Cartaxo Braga, em que realço sua principal qualidade, a capacidade de manter o diálogo e harmonia entre a cardiologia clínica e cirúrgica, ressaltando a humanização do cuidado do paciente.

Para meu prefeito Charles Saraiva Gadelha, agradeço a ideia por trás do meu trabalho de conclusão, além de todos os ensinamentos durante as minhas residências de clínica médica e cardiologia.

Ao diretor técnico do Hospital Nova Esperança e colega pessoal, George Robson Ibiapina, com suas ideias liberais e progressistas que fazem crescer os programas de residência de Clínica Médica e Cardiologia, enfrentando o conservadorismo que amarram o progresso de tais programas.

Ainda assim, agradeço ao grupo Faculdade de Medicina Nova Esperança / Hospital Nova Esperança por toda estrutura ofertada que colaboraram para minha formação profissional ao longo desses dez anos como estudante e profissional da instituição, no qual me torno o primeiro, e até então o único, ex-aluno a completar duas residências nesta entidade.

RESUMO

Inicialmente, a varfarina foi utilizada como raticida, devido suas propriedades anticoagulantes levando ao óbito dos ratos por hemorragia. Foi somente na década de 1950 que os médicos começaram a utilizar a varfarina como anticoagulante em humanos. Ela se tornou o primeiro anticoagulante oral disponível para tratamento, atuando inibindo a ação da vitamina K, que é essencial para a formação de fatores de coagulação no sangue. Nas últimas décadas surgiram os novos anticoagulantes orais diretos (DOACs) que tem uma ação mais previsível e requerem menos monitoramento do que a varfarina. Entretanto, algumas situações como próteses valvares mecânicas e fibrilação atrial decorrente de doença valvar mitral não demonstraram segurança o uso dos DOACs, resultando em desfechos negativos. É necessário monitorar o tempo de protrombina (TP), que foi expresso pelo coeficiente internacional normatizado (INR) que é um índice padronizado para unificar as análises do tempo de protrombina. Para avaliar a qualidade do monitoramento da hipocoagulação, alguns estudos trazem o cálculo do tempo de intervalo terapêutico (TTR), do inglês *time in therapeutic range*, no qual é ideal quando acima de 60%, com correlação com redução de desfechos. Este estudo surgiu com o objetivo de verificar o TTR dos pacientes que fazem uso da varfarina no Hospital Nova Esperança (HNE), num intervalo de Janeiro/2023 a Janeiro/2024, tendo participado do estudo 47 pacientes. A média de TTR ao longo deste período foi de 56,55%, ainda longe do ideal (>60%), sinalizando a dificuldade da manutenção de um controle ótimo da anticoagulação nesta população.

Palavras-chave: varfarina; prótese valvar; fibrilação atrial.

ABSTRACT

Initially, warfarin was used as raticide, due to its anticoagulant properties leading to the death of rats by bleeding. It was only in the 1950s that doctors began using warfarin as an anticoagulant in humans. It became the first oral anticoagulant available for treatment, inhibiting the action of vitamin K, which is essential for the formation of coagulation factors in the blood. In recent decades, new direct oral anticoagulants (DOACs) have emerged, which have a more predictable action and require less monitoring than warfarin. However, some situations such as mechanical valve prostheses and atrial fibrillation due to mitral valve disease have not been shown to be safe, with negative outcomes. It is necessary to monitor the prothrombin time (TP), which was expressed by the international standardized coefficient (INR) which is a standardized index to unify the prothrombin time analyses. To evaluate the quality of monitoring of hypocoagulation, some studies bring the calculation of time in therapeutic range (TTR), in which it is ideal when above 60%, with correlation with reduction of outcomes. This study aimed to verify the TTR of patients who use warfarin at Hospital Nova Esperança (HNE), in a range from January/2023 to January/2024, and participated in the study 47 patients. The average TTR over this period was 56.55%, still far from ideal (>60%), indicating the difficulty of maintaining an optimal control of anticoagulation in this population.

Keywords: warfarin; valve prosthesis; atrial fibrillation.

SUMÁRIO

| | |
|---------------------------|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 9 |
| 2 METODOLOGIA..... | 11 |
| 3 RESULTADOS..... | 12 |
| 4 DISCUSSÃO..... | 14 |
| 5 CONCLUSÃO..... | 15 |
| REFERÊNCIAS..... | 16 |

1. INTRODUÇÃO

A varfarina é um anticoagulante oral que pertence à classe dos antagonistas de vitamina K. É prescrito para prevenção tanto primária quanto secundária dos eventos tromboembólicos venosos, em portadores de próteses valvares cardíacas ou portadores de fibrilação atrial, bem como na prevenção de acidente vascular cerebral (AVC). Além disso, pode ser empregado no tratamento do infarto agudo do miocárdio (IAM) e na prevenção de recorrências destes eventos. (ANVISA, 2018).

Atualmente, as evidências recomendam anticoagulantes de ação direta (DOACs) em vez de varfarina para pacientes portadores de fibrilação (FA) não valvar, ou seja, aquelas que não são decorrentes de estenose mitral por doença reumática ou portadores de valva mecânica. No entanto, a varfarina ainda é uma opção aceita pelas diretrizes para pacientes que não tem acesso aos DOACs, devido aos seus custos elevados. Nos Estados Unidos, por exemplo, em 2017, aproximadamente 21% dos pacientes com FA não valvar utilizavam varfarina como anticoagulante (JOGLAR, 2023).

A varfarina é amplamente utilizada globalmente devido à sua segurança e eficácia estabelecidas. No entanto, seu uso requer um acompanhamento clínico e laboratorial rigoroso devido à inúmeras interações medicamentosas e alimentares. Tanto os profissionais de saúde quanto aos pacientes precisam estar atentos durante o tratamento. Os pacientes que fazem uso deste anticoagulante precisam monitorar o Tempo de Protrombina (TP) através do Coeficiente Internacional Normalizado (INR), que é um índice padronizado para avaliar a tendência de coagulação do sangue. A medição do INR é realizada por meio de um exame chamado coagulograma. (SOUZA, 2018).

No contexto de pesquisa clínica, o método predominante para monitorar a eficácia da anticoagulação em pacientes que utilizam varfarina é através do cálculo do Tempo no Intervalo Terapêutico (TTR), conforme descrito por Rosendaal. (MALAGUTTE, 2022). Em geral, um TTR entre 60-70% indica uma boa anticoagulação, evitando eventos adversos (KAATZ, 2008). Atualmente existem três metodologias para realizar esse cálculo. São elas:

- a) o cálculo da fração de todos os valores de INR que estão dentro do intervalo terapêutico;
- b) o método da análise transversal dos prontuários, que determina a porcentagem de pacientes com INR terapêutico num ponto no tempo e compara com o total de pacientes com INR determinado nesse mesmo tempo;
- c) o método de interpolação linear de Rosendaal, que assume uma relação linear entre dois valores consecutivos de INR atribuindo um valor específico de INR para cada dia entre os testes, o que possibilita calcular o número de dias em intervalo terapêutico.

É crucial identificar os fatores que afetam a eficácia da anticoagulação. Estudos apontam que uma associação entre uma anticoagulação inferior à meta (TTR <60%) e condições como demência, idade avançada, gênero feminino e presença de outras comorbidades. (GAMERO, 2017).

O presente estudo tem como objetivo avaliar a qualidade da anticoagulação com varfarina nos pacientes portadores de FA, prótese mecânica em posição mitral, prótese mecânica aórtica On-X, dupla-troca valvar e miocárdio não compactado, em ambulatório de anticoagulação do Hospital Nova Esperança (HNE), através da mensuração do TTR destes pacientes. Com essa análise é possível elaborar melhores condutas para os pacientes do serviço, adequando sua realidade socioeconômica ao tratamento da doença.

2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo realizado em um hospital terciário, universitário e vinculado a Faculdade Nova Esperança (FAMENE),

A coleta de dados foi realizada nos meses de janeiro e fevereiro de 2024, através do prontuário eletrônico com dados de acompanhamento dos INR dos pacientes do ambulatório. Foram incluídos no estudo os pacientes acompanhados no ambulatório de anticoagulação do HNE, em uso do anticoagulante oral varfarina no período de 01/janeiro do ano de 2023 a 10/janeiro de 2024.

Foram incluídos no estudo os pacientes com alvo do INR entre 2,0 - 3,0 (com indicação de anticoagulação para fibrilação atrial ou miocárdio não compactado) , 2,5 - 3,5 (para pacientes com válvula cardíaca mecânica em posição mitral ou dupla troca valvar) e 1,8 – 2,5 (para pacientes com válvula cardíaca ON-X em posição aórtica). Foram excluídos pacientes que não tinham pelo menos três consultas com valor de INR registrado ou que se ausentaram do ambulatório nos últimos 06 meses. Os dados coletados foram repassados para uma planilha no Excel.

Para o cálculo do TTR utilizou-se o método de Rosendaal, através de fórmula pronta obtida pelo site da Health Care System Solution que disponibiliza a planilha de cálculo online. Valores de $TTR \geq 60\%$ foram considerados como BOM controle da anticoagulação.

A análise descritiva foi realizada através da média e mediana. Aspectos éticos foram respeitados nesta pesquisa, conforme Resolução CNS 466/12 para pesquisa envolvendo seres humanos.

3. RESULTADOS

O banco de dados do ambulatório de anticoagulação do Hospital Nova Esperança possuía 90 pacientes no total, no qual, após aplicado os critérios de exclusão, obteve-se uma amostra final de 47 pacientes. Os pacientes foram agrupados em planilhas divididas por sexo, idade, nome, diagnóstico que justificava a anticoagulação e TTR individual de cada paciente no período estudado.

A idade média da amostra foi de 56,55 anos, tendo a maioria dos pacientes entre 52-62 anos (40,42%). A maior parte desta era composta pelo sexo feminino (72,34%) do que masculino (26,66%). O diagnóstico principal que motivava anticoagulação no ambulatório era prótese mecânica em posição mitral (78,72%).

A média de TTR da amostra durante todo o período estudado foi de 56,55%, além de uma mediana de 53,9. O maior valor de TTR encontrando no estudo foi de 96,4% e o de menor valor foi de 14,1%. Em análise secundária, o sub-grupo (A) que era composto por pacientes acima da média, possuía um total de 19 pacientes (40,43%), as mulheres eram maioria (68,43%) e prótese mecânica em posição mitral (78,95%). Em relação ao sub-grupo (B), composto por aqueles que não atingiram TTR>60%, era formado por 28 pacientes (59,57%) e 78,57% possuíam prótese mecânica em posição mitral.

Figura 1 - Tabela descritiva

| PACIENTES | N = 47 |
|-----------------|------------|
| MÉDIA TTR | 56,55 |
| MEDIANA TTR | 53,9 |
| IDADE MÉDIA | 56,55 anos |
| Maior valor TTR | 96,4 |
| Menor valor TTR | 14,1 |

Figura 2 – Gráfico de idade

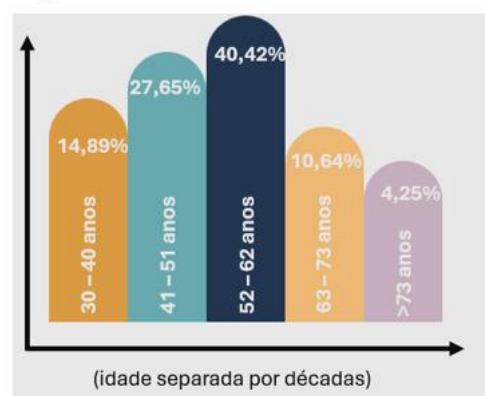


Figura 3 – Gráfico em pizza da relação entre sexo

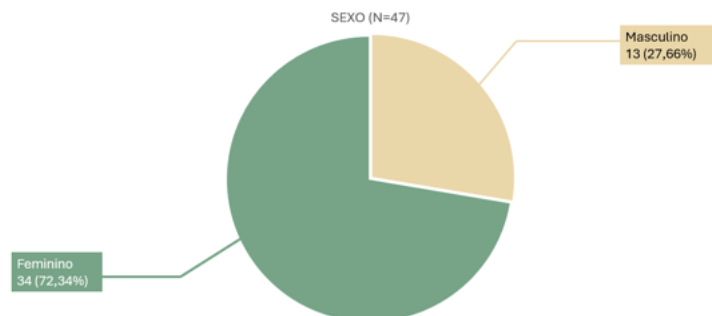


Figura 4 – Gráfico em pizza da relação entre grupo A e grupo B

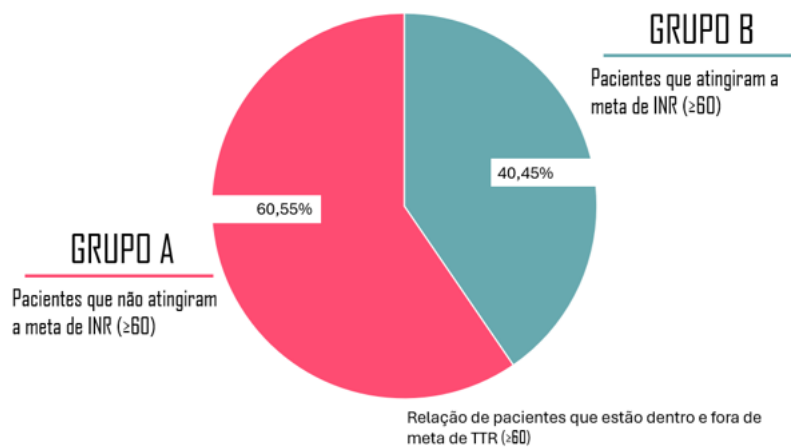
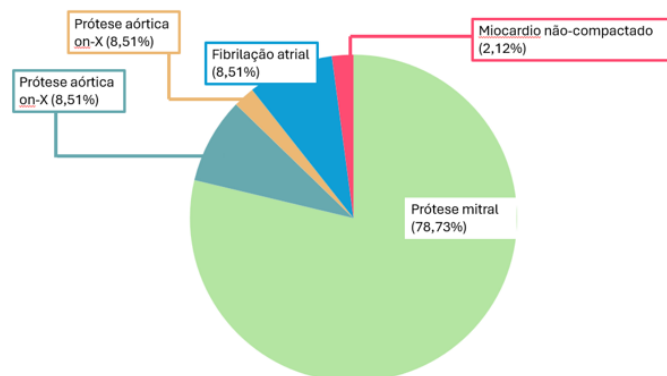


Figura 5 – Gráfico em pizza do motivo que levou à anticoagulação



4. DISCUSSÃO

A avaliação da qualidade da anticoagulação é relevante, pois um TTR fora de meta (<60%) pode implicar numa maior associação com riscos de eventos adversos de sangramentos e trombose (GAMERO, 2017).

A média de tempo na faixa terapêutica (TTR) em quinze países foi de 65%, com considerável variação entre eles. No Brasil, a média foi de 47%, mais baixa em comparação com os resultados deste estudo. Em nações de renda média, o TTR variou de 46,3% a 64,5%, enquanto em países de alta renda foi de 55,3% a 77,8% (CONOLLY, 2008). Isso evidencia que populações com maior renda tendem a apresentar um controle mais eficiente da anticoagulação.

Um estudo de mundo real na Malásia, realizado com 300 pacientes, com uma população com um perfil socioeconômico e de escolaridade demais próxima dos pacientes do SUS, foi encontrado um TTR médio de 47 +/- 17,3% (MALIK, 2018) [18]. Para efeito comparativo, dois estudos de mundo real realizados no estado de São Paulo apontaram um TTR médio de 52.2% em um hospital terciário da rede pública (MALAGUTTE, 2022) [19] e um TTR médio de 58% em hospital privado (SILVA, 2020) [20], evidenciando como o fator socioeconômico influencia na qualidade da anticoagulação dos pacientes.

Outro fator que parece influenciar a qualidade do TTR, é a quantidade de medicamentos de uso contínuo que o paciente está tomando além da varfarina. Para comprovar isso, Maria Gamero (2017) cita em seu estudo que em pacientes portadores de fibrilação atrial com polifarmácia associada, considerado como o uso de ≥ 3 medicamentos pela autora, demonstrou associação entre a polifarmácia e o pior controle da anticoagulação.

Um estudo conduzido na Estônia com 203.646 pacientes anticoagulados com varfarina revelou que, em média, esses pacientes utilizavam 4,8 medicamentos concomitantemente. Destaca-se que 57% dos pacientes ambulatoriais que recebem varfarina tem fármacos com alto potencial de interação com o medicamento em seus esquemas de tratamento (GRAVONSKI, 2012). Esse dado ressalta a importância de uma atenção especial durante a prescrição para pacientes anticoagulados.

5. CONCLUSÃO

A partir da análise ambulatorial realizada do tempo de intervalo terapêutico (TTR) nos pacientes de um hospital terciário de João Pessoa/PB, obteve-se um valor médio de TTR de 56,55%, o que ainda não é ideal ($> 60\%$). Associado a isto, houve uma perda importante no segmento de pacientes (43 no total), quase o equivalente da população da amostra estudada. Isso demonstra que há necessidade de busca ativa do paciente para ofertar melhor educação continuada sobre a importância da adesão ao tratamento e ao seguimento ambulatorial, além de melhor orientação sobre interação medicamentosa, aconselhamento dietético, monitorização de comorbidades, assim como comunicação interdisciplinar para garantir uma abordagem coordenada e integrada.

Como limitação deste estudo, não é possível inferir fatores associados ou causalidade dos valores que não atingiram meta de anticoagulação desta amostra.

6. REFERÊNCIAS

1. ANVISA. Marevan®. 2018. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmvisualizarbula.asp?pnutransacao=8734612014&pidanexo=2243449. Acesso em: 27 fev. 2024.
2. CONNOLLY, S. 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*, v. 118, n. 20, p. 2029-37, 2008.
3. GAMERO, M. T. et al. Factores asociados a la anticoagulación oral óptima en el adulto mayor con fibrilación auricular. *Rev Med Hered*, v. 28, n. 2, p. 84-92, 2017.
4. GAVRONSKI, M.; HARTIKAINEN, S.; ZHARKOVSKY, A. Analysis of potential interactions between warfarin and prescriptions in Estonian outpatients aged 50 years or more. *Pharm Pract*, v. 10, n. 1, p. 9-16, 2012.
5. JOGLAR, J. A. et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, v. 149, n. 1, p. e1-e156, 2024. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001193.
6. KAATZ, S. Determinants and measures of quality in oral anticoagulation therapy. *J Thromb Thrombolysis*, v. 25, p. 61, 2008.
7. MALAGUTTE, K. N. D. S. et al. Quality of Oral Anticoagulation in Atrial Fibrillation Patients at a Tertiary Hospital in Brazil. *Arq Bras Cardiol*, v. 119, n. 3, p. 363-369, sep. 2022. DOI: 10.36660/abc.20210805.
8. NG, D. L. et al. Time in therapeutic range, quality of life and treatment satisfaction of patients on long-term warfarin for non-valvular atrial fibrillation: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*, v. 18, n. 1, p. 347, 2020. DOI: 10.1186/s12955-020-01600-z.
9. SILVA, P. G. M. B. E. et al. Anticoagulation Therapy in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation in a Private Setting in Brazil: A Real-World Study. *Arq Bras Cardiol*, v. 114, n. 3, p. 457-466, mar. 2020. DOI: 10.36660/abc.20180076.

10. SOUZA, T. F.; COLET, C. F.; HEINECK, I. Nível de informação e adesão à terapia de anticoagulação oral com varfarina em pacientes acompanhados em ambulatório de atenção primária à saúde. *J Vasc Bras*, v. 17, n. 2, p. 109-16, 2018.