

Varfarina e Femprocumona: Experiência de um Ambulatório de Anticoagulação

Warfarin and Phenprocoumon: Experience of an Outpatient Anticoagulation Clinic

Tiago Luiz Luz Leiria, Lucia Pellanda, Marcelo Haertel Miglioranza, Roberto Tofani Sant'Anna, Lucas S. Becker, Eros Magalhães, Gustavo Glotz de Lima

Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul / FUC, Porto Alegre, RS, Brasil

Resumo

Fundamento: Os anticoagulantes orais são amplamente utilizados na cardiologia. Contudo, uma avaliação sobre o seu uso na prática clínica ainda é necessária.

Objetivos: Descrever as diferenças na manutenção do controle da anticoagulação, bem como a incidência de eventos hemorrágicos e tromboembólicos entre os usuários de varfarina e femprocumona.

Métodos: Estudo de coorte não concorrente de 127 pacientes em uso de anticoagulação oral.

Resultados: A femprocumona foi o anticoagulante mais utilizado em 60% dos pacientes. A prevalência de INR < 2 na última consulta era maior entre os usuários de varfarina (46% vs. 19,5%; $p < 0,001$). Durante o seguimento, os usuários da femprocumona estiveram dentro dos níveis terapêuticos em 60,7% do período em comparação com 45,6% dos usuários da Varfarina (OR: 1,84; CI95%: 1,59-2,13; $p < 0,001$). A incidência de sangramentos foi de 5,3/100 pacientes/ano no grupo da femprocumona contra 18,8/100 pacientes/anos no grupo varfarina (RR: 3,5; CI95%: 1,87-6,48; $p < 0,001$).

Conclusão: Pacientes que faziam uso da varfarina permaneceram em níveis subterapêuticos por um maior período, contudo também apresentaram mais eventos hemorrágicos. Usuários da femprocumona eram mais jovens e estavam utilizando a anticoagulação oral por um período maior, tendo apresentado menos efeitos adversos dessas medicações. (Arq Bras Cardiol 2010; 94(1) : 41-45)

Palavras Chave: varfarina, femprocumona, anticoagulantes, hemorragia, anticoagulantes / administração & dosagem.

Abstract

Background: Oral anticoagulants are broadly used in cardiology. However, it is still necessary to evaluate their use in clinical practice.

Objectives: To describe the differences in the maintenance of anticoagulation control, as well as the incidence of hemorrhagic and thromboembolic events among users of warfarin and phenprocoumon.

Methods: Non-concurrent cohort study of 127 patients using oral anticoagulation.

Results: Phenprocoumon was the most frequently used anticoagulant in 60% of the patients. The prevalence of RNI < 2 at the last medical appointment was higher among warfarin users (46% vs. 19.5%; $p < 0.001$). During the follow-up, Phenprocoumon users were within the therapeutic range during 60.7% of the period, in comparison with 45.6% of warfarin users (OR: 1.84; 95%CI: 1.59-2.13; $P < 0.001$). The incidence of bleeding was 5.3/100 patients/year in the phenprocoumon group versus 18.8/100 patients/year in the warfarin group (RR: 3.5; 95%CI: 1.87-6.48; $P < 0.001$).

Conclusion: Patients that used Warfarin remained at subtherapeutic levels for a longer period; however, they also presented more hemorrhagic events. Phenprocoumon users were younger and had been using oral anticoagulation for longer periods, presenting fewer drug-related adverse events. (Arq Bras Cardiol 2010; 94(1) : 40-43)

Key Words: warfarin; phenprocoumon; anticoagulants; hemorrhage; anticoagulants / administration & dosage.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Marcelo Haertel Miglioranza •

Unidade de Pesquisa, Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia (IC/FUC)

Av. Princesa Isabel, 370 – 90620-001 - Santana - Porto Alegre, RS - Brasil

E-mail: tiagoleiria@yahoo.com

Artigo recebido em 09/07/08; revisado recebido em 22/01/09; aceito em 13/05/09.

Introdução

Em anos recentes, a indicação do uso de anticoagulantes orais (ACO) tem sido validada em vários estudos clínicos e diretrizes diferentes¹⁻³. Condições tais como fibrilação atrial (FA), trombose venosa profunda (TVP), embolia pulmonar, trombofilias e próteses de valva cardíaca são as principais indicações para o uso de ACO⁴.

Os anticoagulantes orais mais comuns em uso clínico são os antagonistas da vitamina K varfarina e femprocumona. Ambos têm sido utilizados na prática médica por mais de 50 anos⁵. A varfarina é o único ACO aprovado pela FDA para prescrição nos Estados Unidos da América. A femprocumona tem seu uso disseminado em vários países como a Alemanha, Holanda, Itália e Brasil⁶.

A principal diferença farmacológica entre as coumarinas é sua meia-vida, a qual é mais curta para a varfarina, aproximadamente 30 horas, *versus* 216 horas para a femprocumona⁷. Estudos na literatura comparando esses medicamentos são escassos. Além disso, as principais diferenças entre usuários de varfarina e femprocumona, em relação à taxa alvo do tempo de protrombina (INR) durante o seguimento e a incidência de eventos adversos (embólicos e hemorrágicos), ainda não foram descritas.

Em nossa instituição, o Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, no Brasil, aproximadamente 50 pacientes/dia são seguidos em um ambulatório especializado devido ao uso de ACO. O objetivo desse estudo é descrever uma coorte de pacientes usando ACO, comparando as principais diferenças em relação à estabilidade de níveis de protrombina e taxas de eventos entre usuários de varfarina e femprocumona.

Pacientes e Métodos

Pacientes e desenho do estudo

Em uma coorte não concorrente seguida em um ambulatório de anticoagulação do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, 127 pacientes consecutivos tratados no ambulatório durante o mês de abril de 2006 foram selecionados. Os valores de INR, bem como os eventos adversos foram retrospectivamente avaliados nos prontuários de cada paciente desde a consulta clínica índice até o primeiro dia de uso de ACO registrado. A consulta clínica índice foi definida como a última consulta ambulatorial para ajuste do INR. Recuperamos um total de 3.485 consultas clínicas e valores de INR.

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição. Todos os pacientes concordaram em participar e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Informado antes de sua inclusão no estudo.

Análise estatística

O tamanho da amostra foi calculado supondo-se que uma anticoagulação adequada resultaria em pelo menos 60% das consultas clínicas com INR terapêutico (2 a 3 para FA e outras indicações menores e 2,5 a 3,5 para prótese de valva cardíaca) e o pior resultado levaria a apenas 35% das visitas nos limites terapêuticos. Baseado nessas suposições, seria necessário ter 98 pacientes para atingir um poder de 80% com erro alfa de 5%. Escolhemos incluir 130 pacientes para compensar dados perdidos. Três pacientes foram excluídos do estudo devido à prontuários médicos incompletos.

Dados contínuos, tais como INR, meses de seguimento, idade, dose total semanal de ACO, tempo gasto no limite terapêutico e diferenças entre taxas de eventos foram expressos como média $\pm$ desvio padrão e analisados através de Teste *t* de Student ou teste de Wilcoxon-Mann-Whitney para valores não-paramétricos. Para variáveis categóricas, expressas como números absolutos e porcentagens, usamos o teste de Qui-quadrado quando apropriado. A frequência cumulativa de grandes e pequenos eventos hemorrágicos e embólicos foi analisada separadamente e conjuntamente pelo método de regressão proporcional de Cox.

Definição de desfecho

Grande sangramento foi definido como aquele que necessita de transfusão de sangue, hospitalização, qualquer intervenção médica para parar a hemorragia ou que evoluiu para morte. Todos os outros sangramentos foram classificados como pequenos. Os eventos embólicos foram definidos como acidente vascular cerebral isquêmico (AVCIsq), ataque isquêmico transitório (TIA) e êmbolos periféricos.

Resultados

Entre os 127 pacientes consecutivos estudados, 55% eram do sexo masculino e a média de idade era 58 ± 14 anos. A principal indicação para ACO foi a fibrilação atrial (FA), sendo que 37% da amostra tinha prótese de valva cardíaca. A mediana de duração da terapia com ACO foi 36 meses (1-240 meses). As características dos pacientes e as principais diferenças entre pacientes recebendo femprocumona e aqueles recebendo varfarina são mostradas na Tabela 1.

Os pacientes recebendo femprocumona para prótese de valva cardíaca tinham um INR médio mais alto do que aqueles recebendo varfarina ($3,11 \pm 1,47$ *versus* $2,54 \pm 1,33$; $p = 0,02$). Para outras indicações de ACO, não houve

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes e indicação da anticoagulação oral (ACO).

Características	Femprocumona n=77	Varfarina n=50	P
Sexo / Masculino	56%	54%	0,96
Idade, (anos)	56 ± 13	61 ± 15	0,04
Caucasiano	92%	86%	0,43
Doença cardíaca reumática	34%	7,5%	0,0004
Indicação de ACO			
Fibrilação atrial	46,2%	54%	
Prótese de valva cardíaca	44,2%	26%	0,059
CHADS 2 (somente em pacientes com Fibrilação atrial)	$1,56 \pm 0,8$	$1,33 \pm 1$	0,33
INR na última consulta			
Fibrilação atrial	$2,44 \pm 0,76$	$2,45 \pm 0,07$	0,92
Prótese de valva cardíaca	$3,11 \pm 1,47$	$2,54 \pm 1,33$	0,02
Duração média da ACO, meses	70 ± 60	23 ± 28	0,0001

Artigo Original

diferença significativa em relação aos valores de INR entre os grupos.

Na última consulta de seguimento, mais pacientes recebendo varfarina tinham um valor de INR < 2 (como valor crítico para INR), 46% versus 19,5% para aqueles usando femprocumona (IC95%= 10-48%; $p<0,001$). Durante o seguimento, os pacientes recebendo femprocumona apresentavam limites terapêuticos de INR em 60,7% das consultas clínicas, comparados com apenas 45,6% daqueles recebendo varfarina (OR: 1,84; IC95%: 1,59-2,13; $p=0,001$).

Sangramento ocorreu em 29,1% de todos os pacientes. A incidência total de eventos hemorrágicos foi de 15,4 eventos/100 pacientes/ano. A principal causa de grande sangramento foi ulcera péptica ativa. Dezesete pacientes (5,5%) da coorte apresentaram evento embólico, de forma que a incidência foi de 2,57 eventos/100 pacientes/ano. A Tabela 2 mostra a incidência de eventos adversos e o risco relativo de sua ocorrência em usuários de ambas as medicações.

Embora menos pacientes recebendo femprocumona apresentassem eventos hemorrágicos comparados a usuários de varfarina ($p<0,001$), essa diferença foi atribuída à menor incidência de eventos de pequenos sangramentos entre usuários de femprocumona. A incidência de AVCisq foi maior entre aqueles recebendo varfarina ($p=0,02$), bem como a ocorrência de ataque isquêmico transitório ($p=0,04$). Outros eventos embólicos tiveram taxas similares de incidência em ambos os grupos estudados.

Analizando somente pacientes com FA como indicação para anticoagulação, nenhuma diferença foi encontrada na incidência total de eventos embólicos quando comparados os escores CHADS2 em ambos os grupos (IC95%= -0,064-1,75; $p=0,068$).

Dois pacientes no grupo varfarina estavam tomando aspirina durante o episódio de sangramento e um paciente estava usando aspirina e clopidogrel durante o evento hemorrágico no grupo femprocumona ($p=ns$). Não houve relato de uso de drogas antiinflamatórias não-esteróides (AINEs). Após o ajuste para idade, doença cardíaca reumática, indicação e tempo de terapia ACO, ainda havia uma diferença significativa na incidência de eventos de sangramento entre os usuários de femprocumona e varfarina (Tabela 3). A Figura 1

Tabela 3 - Comparação de desfechos hemorrágicos e embólicos entre usuários de Femprocumona (grupo de referência) versus Varfarina.

Desfechos	No. eventos	HR*	95%CI	p
Qualquer sangramento	37	2,4	1,1 – 5,1	0,027
AVCisq	15	1,3	0,4 – 4,0	0,7
AIT	6	3,7	0,5 – 25,1	0,188
Associação de derrame e TIA	17	1,8	0,6 – 5,2	0,298

n=127 pacientes.

*Hazard ratio (HR) (razão de risco) obtida em modelo de proporção de risco ajustado por idade, indicação e presença de febre reumática/doença cardíaca. IC95%- intervalo de confiança; TIA - ataque isquêmico transitório; AVCisq - acidente vascular cerebral isquêmico

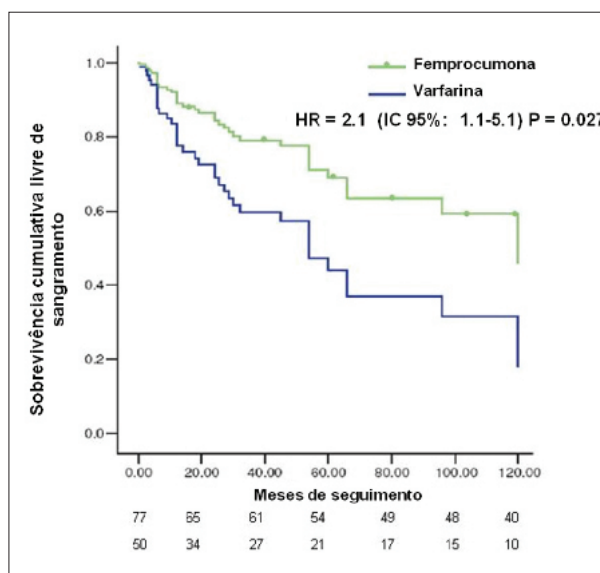


Figura 1 – Sobrevivência cumulativa livre de eventos hemorrágicos entre usuários de Femprocumona e Varfarina, utilizando-se um modelo de proporção de risco ajustado por idade, indicação e presença de febre reumática.

Tabela 2 - Incidência estimada* e risco relativo de desfechos entre usuários de ACO.

Desfechos	Femprocumona 100 pcs/ano	Varfarina 100 pcs/ano	RR	IC95%	NNH	p
Qualquer sangramento	5,3	18,8	3,5	1,87- 6,48	40	<0,0001
Grande sangramento	1,1	2,1	-	-	-	NS
AVCisq	2	6	3	1,03– 8,88	47	0,02
AIT	0,6	3,3	4,6	0,8- 27,15	27	0,04
Associação de derrame e AIT	2,1	9,6	4,6	1,7- 12,22	13	0,003
Êmbolos Distais	1,1	2	-	-	-	NS

*ajustado para seguimento. AVCisq - acidente vascular cerebral isquêmico; pcs – pacientes; RR - risco relativo; 95%CI - intervalo de confiança; NNH (number needed to harm) - Número necessário para causar dano; NS - não-significante; AIT - ataque isquêmico transitório

representa a taxa cumulativa de eventos de sangramento entre as medicações estudadas. Nenhum dos casos com evento de sangramento em ulcera péptica estava tomando aspirina, clopidogrel ou AINEs.

Discussão

Os antagonistas da vitamina K são a principal classe de drogas para anticoagulação oral no mundo. Seu mecanismo de ação ocorre pela inibição, no fígado, de sistemas enzimáticos que levam à formação de fatores de coagulação (II, VII, IX e X)⁵. O controle do nível de anticoagulação é feito através da mensuração do tempo de protrombina (TP)⁷. A Razão Normalizada Internacional (INR) é usada para monitorar a terapia com ACO, compensando variações dos diferentes reagentes utilizados na mensuração do TP⁷.

Atualmente, no Brasil, os dois principais tipos de antagonista da vitamina K aprovados para uso clínico são a varfarina e a femprocumona⁸. O acenocoumarol o ACO de menor meia-vida, não está disponível para uso em nosso país. A varfarina difere da femprocumona principalmente em relação à sua meia-vida de 36 a 42 horas, que é mais curta do que a femprocumona⁹. O efeito anticoagulante de ambas as drogas é influenciado por fatores genéticos e ambientais⁹.

A femprocumona é usada em aproximadamente 75% dos pacientes usando terapia com ACO na Holanda¹⁰. Essa prevalência é similar àquela encontrada em nossa coorte, onde 60% dos pacientes tomavam esse medicamento.

Não há estudos recentes comparando a varfarina e a femprocumona¹¹⁻¹². Uma coorte histórica¹³ de 22,178 pacientes acompanhados em uma clínica de anticoagulação, comparando acenocoumarol e femprocumona mostrou que 50% dos pacientes tratados com femprocumona, contra 43% usando acenocoumarol, estavam em um intervalo de INR terapêutico (OR 1,32; IC95%: 1,24-1,41). Esse resultado é similar àquele observado em nosso estudo: usuários de femprocumona estavam em intervalo de INR terapêutico em 60,7% das consultas clínicas, o que é um valor estatisticamente mais alto do que 45,6% naqueles que usavam varfarina.

Em nossa instituição, a femprocumona é frequentemente prescrita e não há um protocolo específico que recomende qualquer indicação preferencial para o uso de um tipo de anticoagulante sobre outro. A principal indicação para terapia anticoagulante em nosso estudo foi a FA, estando de acordo com outras publicações na literatura¹³⁻¹⁵.

As propriedades farmacocinéticas da femprocumona, meia-vida mais longa quando comparada à varfarina, gerando níveis mais estáveis da droga no sangue¹⁰, poderiam ser um dos mecanismos responsáveis pela manutenção da estabilidade terapêutica e menores taxas de eventos adversos

(principalmente menos episódios de sangramento) entre usuários de femprocumona.

Mesmo com níveis sub-terapêuticos de anticoagulação, os pacientes recebendo varfarina tiveram mais eventos hemorrágicos (Figura 1), mas não houve diferença em relação a fenômenos embólicos periféricos. Entretanto, não foi surpreendente o fato de que as incidências de derrame e TIA foram mais altas em usuários de varfarina. Essa diferença foi provavelmente devida à maior oscilação nos níveis de INR nesse grupo de usuários desse medicamento. A incidência de eventos neurológicos (isquêmicos e hemorrágicos) foi similar à taxa observada nos pacientes incluídos no estudo AFFIRM¹⁶. Quanto à incidência de eventos adversos, tais como pequenos sangramentos, grandes sangramentos e fenômenos embólicos foi similar à de outros estudos publicados que compararam a ocorrência de eventos adversos em uma população não-selecionada àquelas incluídas em estudos clínicos de anticoagulação¹⁷⁻¹⁹.

Conclusão

Relatamos um aumento no risco de eventos adversos entre usuários de varfarina quando comparados àqueles recebendo femprocumona. Além disso, esse estudo demonstrou que os pacientes recebendo varfarina tinham uma qualidade de controle de anticoagulação inferior, quando comparados àqueles recebendo femprocumona. Pacientes recebendo femprocumona apresentavam uma anticoagulação mais estável durante todo o tempo de seguimento e a incidência de eventos adversos pareceu ser consistentemente menor nesse grupo.

Este é um estudo de coorte e está sujeito à vieses inerentes à estudos observacionais, mas os resultados da estabilidade no controle da coagulação e taxa de eventos adversos mostraram uma situação da vida real em cuidados ambulatoriais. Esses dados enfatizam a necessidade de conduzir ensaios randomizados duplo-cegos comparando a femprocumona e a varfarina para responder à questão sobre qual droga é mais eficaz e segura para uso em pacientes que necessitam de anticoagulação de longo prazo.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Tiago Luiz Luz Leiria pelo Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul / FUC.

Referências

1. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study: final results. *Circulation*. 1991; 84: 527-39.
2. Gohlke-Barwolf C, Acar J, Oakley C, Butchart E, Burckhart D, Bodnar E, et al. Guidelines for prevention of thromboembolic events in valvular heart disease: Study Group of the Working Group on Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 1995; 16: 1320-30.
3. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002; 347: 969-74.
4. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists -the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004; 126: 204S-233S.
5. Prandoni A, Wright I. The anticoagulants: heparin and the Dicoumarin 3,3'-Methylene-Bis-(4-Hydroxycoumarin). *Bull NY Acad Med*. 1942; 18: 433-58.
6. Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol. *Clin Pharmacokinet*. 2005; 44 (12): 1227-46.
7. Fairweather RB, Ansell J, van den Besselaar AM, Brandt JT, Bussey HI, Poller L, et al. Laboratory monitoring of oral anticoagulant therapy: College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy. *Arch Pathol Lab Med*. 1998; 122: 768-81.
8. Takahashi H, Echizen H. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications. *Clin Pharmacokinet*. 2001; 40: 587-603.
9. Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol. *Clin Pharmacokinet*. 2005; 44 (12): 1227-46.
10. Gadisseur PA, van der Meer FJ, Adriaansen HJ, Fihn SD, Rosendaal FR. Therapeutic quality control of oral anticoagulant therapy comparing the short-acting acenocoumarol and the long-acting phenprocoumon. *Br J Haematol*. 2002; 117: 940-6.
11. Breed WP, Hooff JP, Haanen C. A comparative study concerning the stability of the anticoagulant effect of acenocoumarol and phenprocoumon. *Acta Med Scand*. 1969; 186: 283-8.
12. Fekkes N, Jonge HD, Veltkamp JJ, Biege R, Loeliger EA. Comparative study of the clinical effect of acenocoumarol (Sintrom) and phenprocoumon (Marcoumar) in myocardial infarction and angina pectoris. *Acta Med Scand*. 1971; 190: 535-40.
13. Fihn SD, Gadisseur AA, Pasterkamp E, Van Der Meer FJM, Breukink-Engbers WG, Geven-Boere LM, et al. Comparison of control and stability of oral anticoagulant therapy using acenocoumarol versus phenprocoumon.. *Thromb Haemost*. 2003; 90 (2): 260-6.
14. Munschauer FE, Priore RL, Hens M, Castilone A. Thromboembolism prophylaxis in chronic atrial fibrillation: practice patterns in community and tertiary-care hospitals. *Stroke*. 1997; 28 (1): 72-6.
15. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, Bussey HI, Horstkotte D, Miller N, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease — native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004; 126: (3 Suppl.): 457S-482S.
16. Sherman DG, Kim SG, Boop BS, Corley SD, DiMarco JP. National Heart, Lung, and Blood Institute AFFIRM Investigators. Occurrence and characteristics of stroke events in the atrial fibrillation follow-up investigation of sinus rhythm management (AFFIRM) Study. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 1185-91.
17. Evans A, Kalra L. Are results of randomized controlled trials on anticoagulation in patients with atrial fibrillation generalizable in clinical practice? *Arch Intern Med*. 2001; 161 (11): 1443-7.
18. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 18: 349-55.
19. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1990; 323: 1505-11.