



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Karina Nogueira Dias Secco**

**QUALIDADE DA ANTICOAGULAÇÃO ORAL DE  
PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL  
NO HC-FMB-UNESP**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Silméia Garcia Zanati Bazan  
Coorientador: Prof. Dr. Rodrigo Bazan

**Botucatu  
2018**

*Karina Nogueira Dias Secco*

# **QUALIDADE DA ANTICOAGULAÇÃO ORAL DE PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL NO HC-FMB-UNESP**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita  
Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título  
de Mestra em Medicina.

Orientadora: Profa.Dra. Silméia Garcia Zanati Bazan

Coorientador: Prof.Dr. Rodrigo Bazan

Botucatu  
2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Secco, Karina Nogueira Dias.

Qualidade da anticoagulação oral de pacientes com  
fibrilação atrial no HC-FMB-UNESP / Karina Nogueira Dias  
Secco. - Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista  
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Silméia Garcia Zanati Bazan

Coorientador: Rodrigo Bazan

Capes: 40101100

1. Fibrilação Atrial. 2. Acidente vascular cerebral.  
3. Anticoagulantes - Complicações e sequelas. 4. Hemorragia.

Palavras-chave: Acidente vascular cerebral; Anticoagulação;  
Complicações; Fibrilação atrial; Hemorragia.

**ΕΠΙΓΡΑΦΕ**

O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.

(José de Alencar)

# **DEDICATÓRIA**

À minha mãe Valéria, minha melhor amiga e maior incentivadora para iniciar essa trajetória de estudo, pelo amor incondicional e por sempre me fazer enxergar o lado positivo das coisas. Se não fosse por você, nada disso teria acontecido.

Ao meu querido pai Ricardo e minha irmã Luiza, que proporcionam o real sentido a palavra “família” na minha vida, por estarem sempre presentes e acreditarem em mim.

Ao meu esposo Fernando, meu eterno amor, que nos bastidores, foi quem me ajudou na confecção deste trabalho, pelo apoio nas horas difíceis e paciência e compreensão nos momentos em que, de alguma forma, estive ausente em nome do estudo.

## **AGRADECIMENTO ESPECIAL**

A minha querida orientadora e exemplo de pesquisadora Prof<sup>o</sup> Dra. Silméia Garcia Zanati Bazan. O meu muito obrigada pela competência, orientação segura e dedicação no desenvolvimento deste trabalho, por toda confiança e companheirismo nos momentos em que precisei de ajuda. Obrigada por estar sempre disponível e por me fazer sentir que eu nunca estava só. Serei eternamente grata por tudo que fez por mim!



# **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por todas as bênçãos alcançadas em minha vida e por ter me dado simplesmente tudo o que eu precisava para chegar até aqui.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Rodrigo Bazan, pelo suporte e apoio durante a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Luis Cuadrado Martin, pela disponibilidade e colaboração na análise dos resultados e por toda dedicação e cuidado nas considerações em minha dissertação no exame de qualificação do mestrado.

Ao Prof. Dr. João Carlos Hueb, pelas excelentes contribuições no exame de qualificação. Saiba que o senhor é um exemplo de médico e ser humano e eu espero um dia conseguir ser um pouco de tudo que o senhor é hoje.

À minha amiga Cássia, que sempre acreditou em mim, abriu as portas e me ensinou o caminho para que eu alcançasse essa conquista.

Aos meus amigos, residentes de Ecocardiografia, Ana Paula e Ricardo pessoas com quem eu realmente pude contar sempre que eu precisei. Meu muito obrigada pela parceria e companheirismo!

Aos meus chefes da Residência de Ecocardiografia, pela compreensão nos momentos que precisei me ausentar em nome do mestrado. A colaboração de vocês foi fundamental para que eu conseguisse concluir esse trabalho.

Ao Prof. Hélio Rubens de Carvalho Nunes, pela paciência e auxílio na realização da análise estatística.

Ao Mário Augusto Dallaqua, por todo cuidado com a editoração da dissertação do mestrado.

À bibliotecária Rosemeire Aparecida Vicente da Divisão Técnica de Biblioteca e Documentação do Campus de Botucatu - UNESP pela elaboração da ficha catalográfica.

Aos funcionários da seção técnica de Pós-Graduação pela amabilidade e prestatividade com que sempre me atenderam.

À Faculdade de Medicina de Botucatu, pelo acolhimento e por todas as oportunidades de crescimento pessoal e profissional que tem me proporcionado.

# SUMÁRIO

Lista de Tabelas .....	iii
Lista de Figuras.....	v
Lista de Abreviaturas .....	vii
Resumo.. .....	1
Abstract.....	4
Introdução.....	7
Objetivos .....	14
Casística e Métodos .....	16
Resultados .....	20
Discussão .....	29
Conclusões.. .....	34
Referências.....	36

# **LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1.</b> Variáveis clínicas e demográficas em toda a casuística estudada (n= 203 pacientes) .....	22
<b>Tabela 2.</b> Regressão linear para o valor de TTR (associações bivariadas) .....	24
<b>Tabela 3.</b> Regressão linear para o valor de TTR (modelo parcimonioso) .....	24
<b>Tabela 4.</b> Regressão logística para a chance de AVC (associações bivariadas)	26
<b>Tabela 5.</b> Regressão logística para a chance de AVC (modelo parcimonioso)	27
<b>Tabela 6.</b> Regressão logística para a chance de sangramento (associações bivariadas).....	28
<b>Tabela 7.</b> Regressão logística para a chance de sangramento (modelo parcimonioso).....	28

## **LISTA DE FIGURAS**

<b>Figura 1.</b> Histograma dos valores de TTR .....	23
<b>Figura 2.</b> Box-plot dos valores de TTR segundo sexo, história de sangramento e instabilidade durante a fase de adaptação .....	25
<b>Figura 3.</b> Percentual de AVC segundo valor de TTR durante o acompanhamento .....	25



# **LISTA DE ABREVIATURAS**

<b>AAS</b>	Ácido Acetilsalicílico
<b>ACO</b>	Anticoagulação Oral
<b>AIT</b>	Acidente Isquêmico Transitório
<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>AOS</b>	Apneia Obstrutiva do Sono
<b>AVC</b>	Acidente Vascular Cerebral
<b>AVK</b>	Antagonista da Vitamina K
<b>CEP</b>	Comitê de Ética em Pesquisa
<b>DAC</b>	Doença Arterial Coronariana
<b>DM2</b>	Diabetes Melito tipo 2
<b>DVP</b>	Doença Vascular Periférica
<b>FA</b>	Fibrilação Atrial
<b>HAS</b>	Hipertensão Arterial Sistêmica
<b>IAM</b>	Infarto Agudo do Miocárdio
<b>IC</b>	Insuficiência Cardíaca
<b>INR</b>	<i>International Normalized Ratio</i>
<b>ISI</b>	Índice de Sensibilidade Internacional
<b>NACO</b>	Novos Anticoagulantes Orais
<b>NYHA</b>	<i>New York Hearth Association</i>
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TP</b>	Tempo de Protrombina
<b>TTR</b>	<i>Time in Therapeutic Range</i>

**RESUMO**

## **Qualidade da anticoagulação oral de pacientes com fibrilação atrial no HC-FMB-UNESP**

**Fundamento:** A fibrilação atrial (FA) é uma arritmia supraventricular caracterizada por uma completa desorganização na atividade elétrica atrial, fazendo com que os átrios percam sua capacidade de contração, não gerando sístole atrial. Sua prevalência aumenta com a idade e geralmente está associada a doenças estruturais cardíacas, trazendo prejuízos hemodinâmicos e complicações tromboembólicas. A anticoagulação oral (ACO) é capaz de prevenir os eventos tromboembólicos e sua monitorização é realizada através do INR (*International Normalized Ratio*).**Objetivos:** 1-avaliar a estabilidade do INR dos pacientes anticoagulados portadores de fibrilação atrial (FA) não valvar; 2- avaliar as complicações tromboembólicas ou hemorrágicas nestes pacientes; 3- identificar o subgrupo de maior risco para eventos tromboembólicos ou hemorrágicos.**Casuística e Métodos:** Foram revisados os prontuários médicos de 203 pacientes atendidos no ambulatório de anticoagulação da Disciplina de Cardiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP (HC-FMB-UNESP) no período de janeiro de 2009 a janeiro de 2015, e calculado o tempo de permanência na faixa terapêutica (*Time in Therapeutic Range - TTR*), utilizando-se o método consagrado na literatura descrito por Rosendaal, uma interpolação linear para atribuir um valor de INR a cada dia do intervalo entre as aferições registradas.**Resultados:**O valor de TTR mediano foi de 53(10-88) e médio de 52,21%. Foram analisados os fatores que influenciaram o valor do TTR nesta população, sendo que os pacientes que apresentaram instabilidade do INR na fase de adaptação tiveram um TTR médio mais baixo (46,83%) que os pacientes sem instabilidade (53,88%). Em relação aos eventos (hemorrágicos ou tromboembólicos), 6,9% dos pacientes estudados sofreram eventos hemorrágicos e 8,4% sofreram acidente vascular cerebral (AVC). Foi também analisada a relação entre a ocorrência de eventos maiores (AVC e sangramento) e o valor do TTR, mostrando que o valor do TTR baixo (<60%) está associado à maior ocorrência de AVC, mas não houve significância estatística entre o valor do TTR e o risco de sangramentos. Aqueles pacientes que

apresentaram instabilidade do INR na fase de adaptação foram identificados como um grupo de maior risco para a ocorrência de AVC e sangramentos.**Conclusões:** A qualidade da anticoagulação no ambulatório da Disciplina de Cardiologia do HC-FMB-UNESP é semelhante à qualidade dos centros de países em desenvolvimento. O grupo de pacientes que apresentou maior instabilidade do INR na fase de adaptação evoluiu com um TTR médio mais baixo durante o seguimento e apresentou 4,94 vezes mais chance de ter AVC e 3,35 vezes mais chance de ter sangramentos. Portanto, para este grupo de pacientes, seria adequada uma maior individualização na escolha da terapia anticoagulante, levando em conta o custo-benefício dessa iniciativa.

**Palavras-chave:** anticoagulação; fibrilação atrial; hemorragia; complicações; acidente vascular cerebral.

# **ABSTRACT**

## Quality of oral anticoagulation in atrial fibrillation patients at HC-FMB-UNESP

**Background:** Atrial fibrillation (AF) is a supraventricular arrhythmia characterized by complete disorganization of atrial electrical activity, causing the atriums to lose their contractile capacity, thereby not generating atrial systole. Its prevalence increases with age and may be associated with cardiac structural diseases, provoking hemodynamic damage and thromboembolic complications. Oral anticoagulation (OAC) is capable of preventing thromboembolic events and is monitored through the INR (International Normalized Ratio). **Objectives:** 1- to evaluate INR stability in anticoagulated patients with non-valvular Atrial Fibrillation (AF); 2- to evaluate thromboembolic and hemorrhagic complications in these patients; 3- to identify the subgroup of higher risk for thromboembolic or hemorrhagic events. **Methods:** The medical charts of 203 patients attended at the anticoagulation ambulatory unit in the Cardiology Department at HC-FMB-UNESP in the period from January 2009 to January 2015 were reviewed; the Time in Therapeutic Range (TTR) was calculated by the method highly esteemed in the literature described by Rosendaal, a linear interpolation to attribute an INR value to each day of the interval between the recorded measurements. **Results:** The median TTR value was 53 (10-88) and the mean 52.21%. The factors that influenced the TTR value were analyzed in this population, showing that the patients presenting INR instability in the adaptation phase had a lower mean TTR (46.83%) than those without instability (53.88%). As to the events (hemorrhagic or thromboembolic), 6.9% of the patients studied suffered hemorrhagic events and 8.4% a stroke. The relation between the occurrence of major events (stroke and bleeding) and the TTR value was analyzed, showing that a lower TTR value (<60%) is associated with greater stroke occurrence, but there was no statistical significance between the TTR value and bleeding risk. Those patients that presented INR instability in the adaptation phase were identified as the group at greater risk for stroke and bleeding. **Conclusions:** The anticoagulation quality in the ambulatory unit at the Cardiology Department at HC-FMB-UNESP is similar to the quality observed in centers in developing countries. The group of

patients that showed greater INR instability in the adaptation phase evolved with a lower mean TTR during follow-up and presented a 4.94-fold greater chance of stroke and 3.35 times higher chance of bleeding. Therefore, for this patient group, greater individualization would be suitable in the choice of anticoagulant therapy, taking into account the cost versus benefit of this initiative.

**Key words:** anticoagulation; atrial fibrillation; bleeding; complications; stroke.



# INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial (FA) é uma arritmia supraventricular caracterizada por uma completa desorganização na atividade elétrica atrial, fazendo com que os átrios percam sua capacidade de contração, não gerando sístole atrial. Essa desorganização elétrica é tamanha que inibe o nó sinusal enquanto a FA persistir<sup>1</sup>.

A presença de FA é explicada por desarranjo estrutural, histológico e elétrico do tecido atrial, predispondo a condução intra-atrial lenta e o bloqueio unidirecional do impulso elétrico, facilitador de mecanismos de reentrada. A associação de doenças como hipertensão arterial sistêmica (HAS), valvopatias, diabetes melito tipo 2 (DM2), insuficiência cardíaca (IC) ou coronariopatia<sup>1</sup> e, atualmente, os novos fatores de risco potenciais como apneia obstrutiva do sono (AOS)<sup>2</sup>, obesidade<sup>3</sup>, uso de bebidas alcoólicas<sup>4</sup>, exercício físico<sup>5</sup>, história familiar e fatores genéticos<sup>6,7</sup> aumentam a instabilidade atrial, e levam a gatilhos como ectopias atriais e remodelamento atrial funcional e estrutural<sup>8</sup>.

A FA é a arritmia cardíaca sustentada mais frequente na atualidade atingindo de 0,5% a 2% da população<sup>1,9</sup>. Sua prevalência aumenta com a idade sendo que em pacientes com 45-54 anos, a prevalência é aproximadamente de 0,2%, ao passo que naqueles com idade acima de 75 anos é cerca de 8%<sup>9</sup>. A média de idade dos pacientes com FA é de 75 anos sendo que 70% da população com este diagnóstico está na faixa etária dos 65 aos 85 anos. Estima-se que no Brasil existam em torno de 1,5 milhão de pacientes com FA<sup>10</sup>, gerando um custo significativo para a saúde pública do país.

A FA pode estar associada a doenças estruturais cardíacas, trazendo prejuízos hemodinâmicos e complicações tromboembólicas com grandes implicações econômicas e impacto significativo na morbidade e na mortalidade da população<sup>11-13</sup>.

A importância da FA envolve alguns aspectos como: aumento de morbidade com possibilidade de surgimento de IC secundária à taquicardiomiopatia ou descompensação de IC preexistente; sintomas desabilitantes relacionados à resposta ventricular alta ou baixa e, por fim, fenômenos tromboembólicos, sendo o mais temido o acidente vascular cerebral

(AVC), visto que a FA é a principal fonte emboligênica de origem cardíaca de que se tem conhecimento<sup>14</sup>.

A FA pode ser desde assintomática até ter sintomas associados a complicações como o AVC. A maioria dos sintomas associados à FA surge em decorrência da frequência ventricular elevada, irregularidade do ritmo, função contrátil do miocárdio, e duração do episódio de FA, o que leva a palpitações, diminuição da tolerância a esforço e da qualidade de vida. O controle da frequência cardíaca minimiza sintomas e melhora o desempenho físico dos pacientes. A FA pode ser classificada em paroxística (autolimitada nas primeiras 48 horas, podendo continuar até sete dias), persistente (dura mais que sete dias, requer cardioversão elétrica ou química) ou permanente (não se busca o controle do ritmo). Em todas as apresentações, a FA pode ser assintomática e a grande preocupação é o subdiagnóstico, que pode levar à embolia cerebral (AVC cardioembólico) como primeira manifestação, além de remodelamento atrial que leva à cronicidade da doença<sup>1, 15</sup>.

A taxa de AVC isquêmico em pacientes com FA de etiologia não valvar é de cerca de 5% ao ano, sendo cinco a sete vezes maior que a de pacientes sem FA. Já em portadores de doença valvar reumática e FA, o estudo de Framingham mostrou que o risco é 17 vezes maior<sup>16</sup>.

A anticoagulação oral (ACO) é capaz de prevenir os eventos embólicos cerebrais. Estudos mostraram que o tratamento anticoagulante (com 18 antagonistas da vitamina K - AVK, especialmente a varfarina) em pacientes com FA, independentemente da apresentação clínica, reduziu a incidência de AVC em cerca de 65 a 80%, com risco anual de AVC de 1,4% contra 4,5% com placebo<sup>17,18</sup>.

Dentre vários escores de avaliação clínica para estratificação de risco de tromboembolismo na FA não valvar, o escore CHADS<sub>2</sub> (Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke) incluiu aspectos de diversos estudos em que a história de AVC ou ataque isquêmico transitório (AIT) recebe 2 pontos e idade acima de 75 anos, HAS, DM2 ou IC recente recebem 1 ponto cada. Pacientes com escore maior ou igual a 2 são considerados de alto risco e devem receber anticoagulação oral. Alguns estudos mostraram que mesmo paciente com risco

moderado (CHADS<sub>2</sub> score=1) são beneficiados significativamente com o uso de anticoagulante oral, em detrimento ao AAS, com baixas taxas de sangramentos maiores<sup>19</sup>.

<b>Crítérios de risco CHADS<sub>2</sub></b>	<b>Pontuação</b>
<b>C</b> ardiac failure (insuficiência cardíaca)	<b>1</b>
<b>H</b> ypertension (hipertensão)	<b>1</b>
<b>A</b> ge ≥ 75 (idade ≥ 75 anos)	<b>1</b>
<b>D</b> iabetes mellitus	<b>1</b>
<b>S</b> troke or TIA (histórico de AVC ou AIT)	<b>2</b>

O score CHADS<sub>2</sub> é utilizado, portanto, para a identificação dos pacientes considerados de alto risco para eventos tromboembólicos, mas devido aos riscos inerentes à anticoagulação oral, foi necessária a criação de um score para a identificação dos pacientes de baixo risco, que não necessitariam de anticoagulação oral. Portanto, para os pacientes classificados como risco moderado (CHADS<sub>2</sub> score=1), foi validado um novo score, o CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, cuja a grande vantagem é que os pacientes com score zero, não necessitam de anticoagulação, pois o risco de complicação trombótica, neste caso, é muito baixo<sup>1</sup>.

<b>Crítérios de risco CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc</b>	<b>Pontuação</b>
<b>C</b> ardiac failure (insuficiência cardíaca)	<b>1</b>
<b>H</b> ypertension (hipertensão)	<b>1</b>
<b>A</b> ge ≥ 75 (idade ≥ 75 anos)	<b>2</b>
<b>D</b> iabetes mellitus	<b>1</b>
<b>S</b> troke or TIA (histórico de AVC ou AIT)	<b>2</b>
<b>V</b> ascular disease (IAM, DVP, placa aórtica)	<b>1</b>
<b>A</b> ge (idade entre 65 e 74 anos)	<b>1</b>
<b>Sc</b> sexo feminino	<b>1</b>

A fim de tornar o tratamento com anticoagulantes mais seguro, foram criados escores para avaliar o risco de hemorragia, sendo o HAS-BLED o

mais utilizado na atualidade. Esse escore não contraindica a anticoagulação, porém, quando o paciente atinge pontuação maior que 3 indica maior risco de hemorragia pelo uso de anticoagulantes e um cuidado especial deve ser tomado durante o tratamento. O uso concomitante dos escores CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc e HAS-BLED, tornam o tratamento com anticoagulação mais preciso e seguro<sup>1</sup>.

<b>Risco de Sangramento HAS-BLED</b>	<b>Pontuação</b>
<b>Hypertension</b> (hipertensão)	<b>1</b>
<b>Abnormal renal or liver function</b> (alteração da função renal ou hepática) (1 ponto cada)	<b>1 ou 2</b>
<b>Stroke</b> (AVC)	<b>1</b>
<b>Bleeding</b> (sangramento prévio)	<b>1</b>
<b>Labile INR</b> (labilidade de INR na fase de adaptação)	<b>1</b>
<b>Elderly</b> (age > 65 years) (idade avançada)	<b>1</b>
<b>Drugs or alcohol</b> (uso de drogas ou álcool) (1 ponto cada)	<b>1 ou 2</b>

Os AVK (varfarina, femprocumona e acenocumarol) são os anticoagulantes orais mais utilizados mundialmente. No Brasil, a principal opção de AVK é a varfarina. Os AVK apresentam um efeito anticoagulante por inibirem a etapa de gamacarboxilação, dependente da vitamina K, dos fatores da coagulação II, VII, IX e X. Sob a ação dos AVK, esses fatores passam a ser biologicamente inativos (ou seja, são produzidos no fígado, mas perdem a capacidade de serem ativados). As proteínas C, S e Z, que fazem parte do sistema anticoagulante, sofrem a mesma influência, perdendo também a capacidade de serem ativadas.

O efeito anticoagulante dos AVK ocorre conforme os fatores da coagulação vitamina K-dependentes normais (produzidos previamente ao início da anticoagulação oral) forem sendo substituídos por fatores incapazes de serem ativados, o que depende da meia-vida desses fatores. Provavelmente o efeito anticoagulante máximo não será atingido antes de três dias, uma vez que a meia-vida do fator II (protrombina) é em torno desse tempo e é a de maior duração.

A absorção da varfarina, sua farmacocinética e sua farmacodinâmica podem ser influenciadas por fatores genéticos e ambientais, como por exemplo, a

alimentação e a interação com medicações que podem tanto potencializar quanto diminuir o efeito anticoagulante. Estudos revelam que 83,6% dos pacientes usuários de varfarina apresentam, pelo menos, uma interação medicamentosa<sup>20</sup>.

A monitoração da anticoagulação com AVK é realizada por meio do tempo de protrombina (TP), ou seja, o tempo, em segundos, que o plasma pobre em plaquetas testado, colhido com citrato de sódio, demora para formar o coágulo após a adição de tromboplastina e cálcio. A tromboplastina é um reagente que apresenta sensibilidade variada para a redução da capacidade de ativação dos fatores II, VII e X da coagulação, dependentes da vitamina K. Essa variabilidade na sensibilidade da tromboplastina depende da origem desse reagente. O fabricante necessita informar o Índice de Sensibilidade Internacional (ISI) da tromboplastina. Assim, o resultado do TP do paciente é dado como uma razão (*International Normalized Ratio, INR*, ou, Razão Normalizada Internacional, RNI) calculada a partir do TP do paciente (numerador), TP controle do laboratório (denominador), elevada ao valor do ISI, ou seja:

$$INR = (TP_{\text{paciente}} / TP_{\text{controle}})^{ISI}$$

O objetivo da anticoagulação é minimizar efetivamente os riscos de tromboembolismo sem impacto significativo nas taxas de hemorragia. Essa intensidade foi alcançada com o nível de Razão Normalizada Internacional (INR) próximo de 2,5 (2,0-3,0)<sup>21,22</sup> para FA não valvar, ou seja, aquela que ocorre na ausência de acometimento da valva mitral.

Em pacientes tratados de forma ambulatorial, a repetição do INR pode ser feita em cinco a sete dias após o início da anticoagulação. Deve-se sempre repetir o INR em cinco a sete dias depois de alterada a dose do anticoagulante, assim como mudança de dieta, retirada ou introdução de medicação. A fase de adaptação à anticoagulação compreende os seis meses iniciais do tratamento. Depois de o INR atingir estabilidade, a monitorização pode ser realizada a cada quatro semanas.

Deste modo, a terapia anticoagulante deve ser indicada quando o risco embólico é elevado e se sobrepõe ao risco de sangramento. Apesar da existência de publicações específicas sobre o tema, estudos mostram que a anticoagulação é subutilizada mesmo em países desenvolvidos<sup>23</sup>.

O paciente recebe a orientação para fazer uso de anticoagulante oral e carrega um sério problema: a manutenção em longo prazo. A adesão ao uso de anticoagulante oral é um dos fatores importantes para atingir um nível ótimo de anticoagulação, evitando complicações hemorrágicas e tromboembólicas entre seus usuários.

A baixa adesão do paciente às orientações e a baixa adesão do médico às diretrizes é o retrato atual da anticoagulação oral. A literatura nos informa que não mais do que 50% dos pacientes com indicação de ACO recebem a prescrição e apenas 50-55% dos usuários situam-se na faixa desejável de ACO, sendo que 30-40% apresentam-se desprotegidos (INR<2,0) e 10-15% ultrapassam o limite de INR=3,0<sup>23</sup>.

Para o acompanhamento dos pacientes que necessitam de anticoagulação com AVK, foram criados ambulatorios especializados, que levam a uma melhor qualidade no seguimento desses pacientes<sup>24</sup> com a monitorização do INR e de complicações hemorrágicas ou tromboembólicas.

A ferramenta mais utilizada atualmente para avaliação da qualidade da anticoagulação dos usuários de AVK é o cálculo do tempo na faixa terapêutica, mais conhecido na literatura como TTR (*Time in Therapeutic Range*), descrito por Rosendaal em 1993<sup>25</sup>. O método utiliza uma interpolação linear para atribuir um valor de INR a cada dia do intervalo entre as aferições registradas. É um método altamente consagrado na literatura, utilizado em grandes estudos como RELY e ARISTOTLE que compararam a eficácia da anticoagulação com AVK *versus* novos anticoagulantes orais<sup>26,27</sup>.

A literatura nos mostra que valores de TTR abaixo de 60% estão relacionados com maior risco de morte por todas as causas, sangramento maior, AVC e tromboembolismo sistêmico<sup>28</sup>. Na literatura nacional, ainda são escassos os trabalhos que avaliam a qualidade da anticoagulação com AVK dos pacientes portadores de FA não valvar, utilizando o método do TTR.

## **OBJETIVOS**



1. Avaliar a estabilidade do INR dos pacientes anticoagulados portadores de fibrilação atrial não valvar;
2. Avaliar as complicações tromboembólicas ou hemorrágicas nestes pacientes;
3. Identificar o subgrupo de maior risco para eventos tromboembólicos ou hemorrágicos.

## **CASUÍSTICA E MÉTODOS**

## **Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo retrospectivo, longitudinal. Todos os procedimentos foram submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP (CAAE: 23467813.8.0000.5411) e foi dispensado o termo de consentimento livre e esclarecido.

## **Tamanho amostral**

Assumiu-se que uma anticoagulação adequada (INR próximo de 2,5, isto é, entre 2,0 e 3,0) pode ser avaliada após seis meses do seu início. Nessas condições, foram incluídos 203 pacientes portadores de FA não valvar em seguimento no ambulatório de anticoagulação da Disciplina de Cardiologia do HC-FMB-UNESP no período de janeiro de 2009 a janeiro de 2015.

## **Critérios de inclusão**

Foram incluídos todos os pacientes maiores de 18 anos, portadores de FA não valvar, em seguimento há pelo menos 24 meses, atendidos no ambulatório de anticoagulação da Disciplina de Cardiologia do HC-FMB-UNESP durante o período de janeiro de 2009 a janeiro de 2015.

## **Métodos**

A partir da revisão dos prontuários médicos do HC-FMB-UNESP foram obtidas as seguintes variáveis: idade, sexo, raça, comorbidades (HAS, DM2, AVC, DAC, doença renal crônica, tabagismo, etilismo), tempo de uso de anticoagulante oral, tipo de anticoagulante (varfarina ou femprocumona), uso de antiplaquetários, valor de INR em cada consulta, instabilidade do INR na fase de adaptação (mais que 60% das medidas de INR fora do nível nos primeiros seis meses de uso da varfarina), número de consultas em um ano, eventos tromboembólicos (AVC isquêmico, AIT e êmbolos periféricos), eventos hemorrágicos importantes como sangramento maior (requer tratamento médico

e/ou transfusão de sangue) e sangramento ameaçador de vida (promove alteração dos parâmetros do débito cardíaco, necessita de transfusão de sangue, intervenção cirúrgica ou angiográfica e pode causar seqüela irreversível).

Nos casos dos pacientes que perderam seguimento no ambulatório, foi feito contato telefônico para esclarecimento do motivo do não comparecimento às consultas, sendo questionado a respeito da suspensão da anticoagulação, troca de anticoagulante, ocorrência de eventos tromboembólicos, hemorrágicos ou óbito.

A partir dos valores do INR e dos intervalos entre as consultas (em dias), foi calculado o TTR de cada paciente, para avaliação da qualidade da anticoagulação. Foram analisados os fatores que influenciaram diretamente no valor do TTR e a relação deste com a ocorrência de eventos hemorrágicos ou tromboembólicos.

Foi considerado desfecho primário o tratamento inadequado, isto é, aquele em que o TTR foi menor que 60%. Foram considerados desfechos secundários a ocorrência de eventos tromboembólicos e hemorrágicos. Além disso, foi identificado o grupo de maior risco para a ocorrência destes eventos.

### **Análise estatística**

As variáveis contínuas foram apresentadas como medianas e seus respectivos valores mínimos e máximos. As variáveis categóricas foram apresentadas em valores absolutos e porcentagens.

Os modelos finais foram obtidos em duas etapas.

Na primeira etapa, foram ajustados modelos de regressão logística simples (associações bivariadas) para a chance de AVC e para a chance de sangramento, enquanto que para o valor de TTR contínuo foram ajustados modelo de regressão linear simples (associações bivariadas). Foram preservadas para análise múltipla pelo modelo parcimonioso as variáveis que apresentaram  $p < 0,2$ .

Na segunda etapa, foram ajustados modelos parcimoniosos, incluindo somente as variáveis independentes mais fortemente associadas,

observadas na primeira etapa. Foram excluídas as variáveis colineares e se elegeu a colinearidade de maior representatividade. Nesta etapa, as associações foram consideradas estatisticamente significantes quando  $p < 0,05$ .

A análise foi feita com o software SPSS v21.0.

## **RESULTADOS**

## **Característica dos pacientes estudados**

Foram incluídos no estudo 203 pacientes portadores de FA não valvar em seguimento no Ambulatório de Anticoagulação da Cardiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP durante o período de janeiro de 2009 a janeiro de 2015 e coletadas as variáveis clínicas e demográficas a partir dos registros dos prontuários, conforme a tabela 1.A mediana de idade foi de 68(38-90) anos e 114 pacientes (56,2%) eram do sexo masculino. O valor da mediana do CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc foi de 3 (0-8) e do HAS-BLED foi de 2 (0-5). A variação do número de visitas no ambulatório entre os pacientes foi de 13 a 90.

**Tabela 1** - Variáveis clínicas e demográficas em toda a casuística estudada(n=203 pacientes)

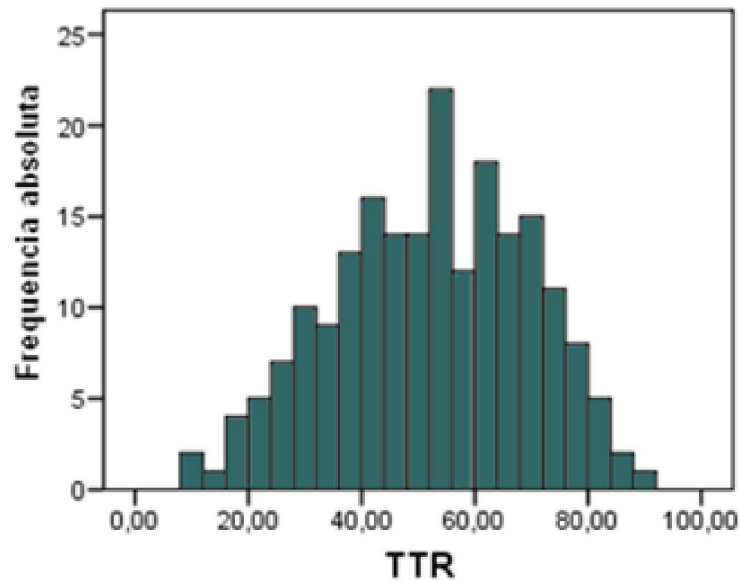
Variáveis	n	%
Idade (anos) <sup>(1)</sup>	68(38-90)	
Raça não branca	11	5,4
Pontuação CHA2DS2VASc <sup>(1)</sup>	3 (0 – 8)	
Insuficiência cardíaca	78	38,4
Hipertensão arterial	175	86,2
Idade maior que 75 anos	67	33,0
Diabetes	53	26,1
AVC ou AIT prévio	35	17,2
IAM, AAO ou DVP	52	25,6
Idade entre 65 a 74 anos	66	32,5
Sexo masculino	114	56,2
Número de visitas <sup>(1)</sup>	42(13-90)	
Pontuação HAS-BLED <sup>(1)</sup>	2(0-5)	
Sangramento prévio	2	1,0
Função renal alterada	22	10,8
Função hepática alterada	1	0,5
Etilismo	9	4,4
Hiperlipidemia	82	40,4
Tabagismo	67	33,0
Sedentarismo	132	65,0
Uso de antiplaquetário	26	12,8
Instabilidade do INR durante adaptação	48	23,6
TTR (%) <sup>(1)</sup>	53(10-88)	
TTR menor que 60%	129	63,5
TTR menor que 65%	148	72,9
TTR menor que 70%	171	84,2
AVC durante a anticoagulação	17	8,4
Sangramento durante a anticoagulação	14	6,9
AVC ou sangramento durante a anticoagulação	30	14,8

As variáveis contínuas são apresentadas como medianas e seus respectivos valores mínimos e máximos<sup>(1)</sup>. As variáveis categóricas são apresentadas em valores absolutos e %. AVC: acidente vascular cerebral; AIT: acidente isquêmico transitório; IAM: infarto do miocárdio; AAO: presença de placa em aorta; DVP: doença vascular periférica; TTR: tempo na faixa terapêutica.



## Fatores que influenciam o valor do TTR

Foi calculado o valor do TTR de cada paciente, através do método de interpolação linear descrito por Rosendaal, obtendo-se um valor de TTR mediano de 53(10-88) e médio de 52,21% (Figura 1).



**Figura 1.** Histograma dos valores de TTR

Foram analisados os fatores que influenciaram o valor do TTR nesta população, sendo que a instabilidade do INR na fase de adaptação apresentou uma relação inversa com o valor final do TTR. Os pacientes que apresentaram instabilidade do INR na fase de adaptação tiveram um TTR médio mais baixo (46,83%) que os pacientes sem instabilidade (53,88%) (Tabelas 2 e 3) (Figura 2).

Além disso, os pacientes que apresentaram história de sangramento previamente ao início da anticoagulação e pacientes do sexo feminino, também tiveram um TTR mais baixo (Figura 2).

**Tabela 2** - Regressão linear para o valor de TTR (associações bivariadas)

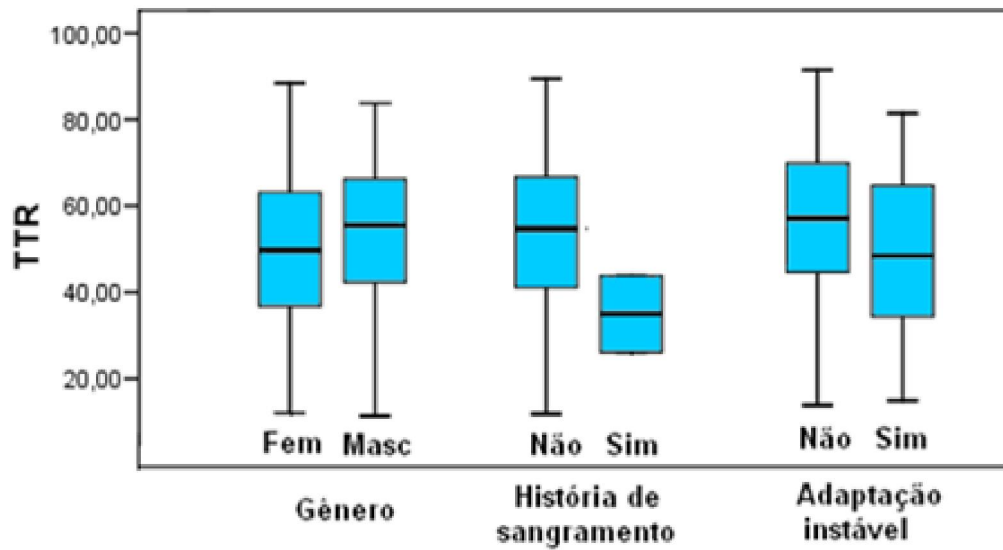
Variáveis	$\beta$	IC95%		<i>p</i>
Sexo masculino	3,07	-1,75	7,89	0,210
Idade (anos)	0,01	-0,23	0,26	0,926
Raça não branca	-1,79	-12,39	8,80	0,739
Pontuação CHA2DS2VASc	0,62	-1,07	2,31	0,469
Insuficiência cardíaca	1,48	-3,45	6,41	0,555
Hipertensão arterial	0,96	-6,00	7,92	0,785
Idade acima de 75 anos	-0,05	-5,15	5,05	0,984
Diabetes	0,14	-5,33	5,60	0,961
AVC ou AIT prévio	2,88	-3,46	9,22	0,372
IAM, AAO ou DVP	-0,81	-6,31	4,69	0,772
Idade entre 65 a 74 anos	2,53	-2,58	7,64	0,331
HAS-BLED	-0,32	-2,85	2,20	0,801
Sangramento prévio	-19,50	-43,64	4,65	0,113
Função renal alterada	-0,63	-8,35	7,09	0,873
Função hepática alterada	6,07	-28,20	40,34	0,727
Etilismo	-4,28	-15,92	7,37	0,470
Hiperlipidemia	1,82	-3,07	6,70	0,463
Tabagismo	0,73	-4,38	5,83	0,779
Sedentarismo	-1,01	-6,04	4,02	0,693
Número de visitas	0,08	-0,03	0,20	0,126
Uso de antiplaquetário	-0,30	-7,48	6,88	0,934
Instabilidade do INR durante adaptação	-7,06	-12,62	-1,49	0,013

AVC: acidente vascular cerebral; AIT: acidente isquêmico transitório; IAM: infarto do miocárdio; AAO: presença de placa em aorta; DVP: doença vascular periférica; INR: razão normalizada internacional.

**Tabela 3** - Regressão linear para o valor de TTR (modelo parcimonioso)

Variáveis	$\beta$	IC95%		<i>p</i>
Intercepto	52,15	48,27	56,02	0,000
Sexo masculino	2,99	-1,80	7,78	0,220
História de sangramento	-16,09	-40,48	8,31	0,195
Instabilidade do INR durante adaptação	-6,14	-11,81	-0,48	0,034

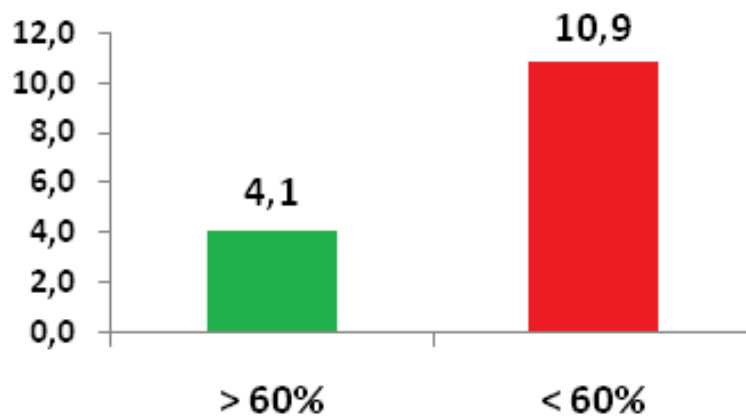
TTR: tempo na faixa terapêutica; INR: razão normalizada internacional.



**Figura 2** - Box-plot dos valores de TTR segundo sexo, história de sangramento e instabilidade durante a fase de adaptação

### Relação entre o valor do TTR e eventos

Entre os 203 pacientes estudados, 14 (6,9%) sofreram eventos hemorrágicos e 17 (8,4%) sofreram AVC isquêmico. Foi analisada a relação entre a ocorrência de eventos maiores (AVC e sangramento) e o valor do TTR, mostrando que o valor do TTR baixo (<60%) está associado a uma maior ocorrência de AVC (Figura 3).



**Figura 3** - Percentual de AVC segundo valor de TTR durante o acompanhamento

A instabilidade do INR na fase de adaptação também foi relacionada à maior ocorrência de AVC com significância estatística. Entre pacientes com INR instável durante o período de adaptação, a chance de AVC foi 4,94 vezes maior (OR=4,94 (1,62 - 15,02);  $p = 0,005$ ) do que aqueles sem instabilidade (Tabelas 4 e 5).

**Tabela 4** - Regressão logística para a chance de AVC (associações bivariadas)

<b>Variáveis</b>	<b>OR</b>	<b>IC95%</b>		<b>p</b>
Pontuação CHA2DS2VASc	1,29	0,92	1,81	0,135
Insuficiência cardíaca	1,13	0,41	3,11	0,808
Hipertensão arterial	2,08	0,00	.	0,998
Idade maior que 75 anos	0,60	0,19	1,92	0,390
Diabetes	1,61	0,57	4,60	0,371
AVC ou AIT prévio	2,95	1,01	8,62	0,047
IAM, AAO ou DVP	1,23	0,41	3,68	0,708
Idade entre 65 a 74 anos	0,85	0,29	2,53	0,776
Sexo masculino	0,67	0,25	1,82	0,432
Pontuação HAS-BLED	1,31	0,79	2,18	0,288
Sangramento prévio	0,00	0,00	.	0,999
Função renal alterada	1,11	0,24	5,20	0,898
Função hepática alterada	0,00	0,00	.	1,000
Etilismo	1,39	0,16	11,83	0,763
Hiperlipidemia	0,79	0,28	2,23	0,655
Tabagismo	2,48	0,91	6,76	0,075
Sedentarismo	1,32	0,45	3,91	0,616
Uso de antiplaquetário	0,90	0,19	4,18	0,893
Instabilidade do INR durante adaptação	3,24	1,18	8,95	0,023
Valor do TTR	0,99	0,96	1,02	0,348
TTR menor que 60%	2,88	0,80	10,38	0,106
TTR menor que 65%	2,99	0,66	13,52	0,155
TTR menor que 70%	2,08	0,00	.	0,998

AVC: acidente vascular cerebral; AIT: acidente isquêmico transitório; IAM: infarto do miocárdio; AAO: presença de placa em aorta; DVP: doença vascular periférica; INR: razão normalizada internacional; TTR: tempo na faixa terapêutica.

**Tabela 5** - Regressão logística para a chance de AVC (modelo parcimonioso)

<b>Variáveis</b>	<b>OR</b>	<b>IC95%</b>	<b>p</b>
Pontuação CHA2DS2VASc	1,62	1,04 2,53	0,031
Tabagismo	3,38	1,14 10,06	0,028
Instabilidade do INR durante adaptação	4,94	1,62 15,02	0,005

AVC: acidente vascular cerebral; INR: razão normatizada internacional.

Em relação à ocorrência de sangramentos, os pacientes que apresentaram instabilidade do INR na fase de adaptação, tiveram a chance de sangramento 3,35 vezes maior do que os que não apresentaram instabilidade. (Tabelas 6 e 7).

**Tabela 6** - Regressão logística para a chance de sangramento (associações bivariadas)

Variáveis	OR	IC95%	p
Pontuação CHA2DS2VASc	1,01	0,69 1,47	0,979
Insuficiência cardíaca	0,25	0,05 1,14	0,073
Hipertensão arterial	2,17	0,27 17,25	0,465
Idade maior que 75 anos	1,14	0,37 3,54	0,823
Diabetes	2,27	0,75 6,87	0,148
AVC ou AIT prévio	0,35	0,04 2,77	0,321
IAM, AAO ou DVP	0,78	0,21 2,91	0,711
Idade entre 65 a 74 anos	1,61	0,54 4,85	0,395
Sexo masculino	0,56	0,19 1,69	0,304
Pontuação HASBLED	2,41	1,38 4,21	0,002
Sangramento prévio	14,46	0,86 244,62	0,064
Função renal alterada	3,80	1,08 13,36	0,037
Função hepática alterada	0,00	0,00 .	1,000
Etilismo	1,74	0,20 15,00	0,614
Hiperlipidemia	0,81	0,26 2,50	0,712
Tabagismo	1,57	0,52 4,74	0,420
Sedentarismo	3,45	0,75 15,87	0,112
Uso de antiplaquetário	1,15	0,24 5,44	0,864
Instabilidade do INR durante adaptação	3,61	1,20 10,88	0,023
Valor do TTR	1,01	0,98 1,04	0,642
TTR menor que 60%	0,75	0,25 2,25	0,607
TTR menor que 65%	0,65	0,21 2,03	0,455
TTR menor que 70%	1,13	0,24 5,32	0,875

AVC: acidente vascular cerebral; AIT: acidente isquêmico transitório; IAM: infarto do miocárdio; AAO: presença de placa em aorta; DVP: doença vascular periférica; INR: razão normalizada internacional; TTR: tempo na faixa terapêutica.

**Tabela 7** - Regressão logística para a chance de sangramento (modelo parcimonioso)

Variáveis	OR	IC95%	p
Diabetes	2,28	0,71 7,25	0,162
Função renal alterada	2,57	0,68 9,64	0,160
Instabilidade do INR durante adaptação	3,35	1,06 10,57	0,039

INR: razão normalizada internacional.

## **DISCUSSÃO**

A prevalência da FA tem sofrido um incremento gradual nos últimos anos, provavelmente secundária ao envelhecimento populacional, além da habilidade cada vez maior em se tratar doenças cardíacas crônicas, o que contribui para um número mais elevado de indivíduos suscetíveis a FA. O diagnóstico desta doença também tem sido facilitado, mesmo nos casos assintomáticos, pela melhoria nos recursos de investigação<sup>1</sup>.

A FA pode causar conseqüências graves como fenômenos tromboembólicos e a terapia anticoagulante é a medida mais importante para se evitar tais eventos. Os AVKs são hoje os anticoagulantes orais mais utilizados na prática clínica e são os únicos fornecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Porém, a anticoagulação com varfarina tem uma ampla variabilidade individual que afeta o seu efeito terapêutico, como fatores genéticos<sup>29</sup>, interações medicamentosas, dieta<sup>30</sup>, ingestão de vitamina K<sup>31</sup> e comorbidades<sup>32</sup>, e por este motivo necessita ser monitorizada constantemente, utilizando-se para isso o INR.

No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, os pacientes que recebem anticoagulação oral por serem portadores de FA, são acompanhados no Ambulatório de Anticoagulação da Cardiologia. O presente estudo avaliou a qualidade da anticoagulação dos pacientes portadores de FA não valvar seguidos neste ambulatório. Para isso, foram calculados os TTR individuais dos pacientes e foi obtido o valor médio de 52,2%, sendo que apenas 36,5% dos pacientes apresentavam um nível de TTR > 60% (valor considerado pela literatura como indicador de boa qualidade de anticoagulação)<sup>33</sup>.

Apesar de ser relacionado a uma menor ocorrência de eventos (sangramentos ou eventos tromboembólicos) o valor de TTR > 60% não é geralmente alcançado nos países em desenvolvimento como o Brasil. O estudo ROCKET AF<sup>35</sup> realizado com 6983 pacientes de 1178 centros de 45 países, demonstrou que o TTR calculado de acordo com o método descrito por Rosendaal, varia de acordo com as regiões, sendo o TTR médio dos pacientes do Leste Asiático 50,4%, Índia 35,9%, Leste Europeu 49,7%, África do Sul 54,8% e América Latina 55,2%, enquanto que o TTR médio dos países do Oeste Europeu foi de 63,2% e Canadá/ Estados Unidos foi de 64,1%.



Os motivos que levam a um baixo valor médio de TTR são amplamente estudados na literatura. Num subestudo do IMPACT<sup>34</sup> alguns fatores associados a baixo TTR foram sexo feminino, raça negra e, em pacientes com insuficiência cardíaca, a estratificação da New York Heart Association (NYHA) classe IV. Enquanto que hemoglobina >13,5 g/dl e NYHA classe I foram associados a um TTR médio mais elevado. Outros fatores associados a baixo TTR descritos na literatura foram: insuficiência renal, alto risco de sangramento pelo ATRIA score, alto risco de AVC pelo CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc<sup>33</sup>, baixo número de visitas ao ambulatório de anticoagulação<sup>36</sup>, idade < 65 anos<sup>37</sup> e fatores genéticos<sup>38</sup>. Um TTR mais elevado foi encontrado entre aqueles pacientes que fazem o acompanhamento da anticoagulação em ambulatório especializado<sup>24,33</sup>.

A literatura nos informa que os pacientes com INR instável no início da anticoagulação com AVK, apresentam maior incidência de valores de INR fora da faixa terapêutica durante o tratamento<sup>39</sup>. E a instabilidade do INR é um fator de risco independente para AVC e sangramentos<sup>40</sup>.

Neste estudo foram avaliadas as características clínicas e demográficas dos pacientes descritas na tabela 1 em conjunto com o valor do TTR e foi constatada uma associação entre instabilidade do INR na fase de adaptação à anticoagulação e um valor mais baixo de TTR, ou seja, aqueles pacientes que durante a fase de adaptação têm valores muito instáveis de INR apresentam um valor médio mais baixo de TTR (46,83%) durante o tratamento.

O TTR baixo está fortemente relacionado com a ocorrência de eventos hemorrágicos e tromboembólicos. Os resultados do estudo SPORTIF III e V<sup>28</sup> realizado com 3587 pacientes mostraram que os pacientes com TTR < 60% apresentaram taxas mais elevadas de mortalidade (4,20%) e sangramento maior (3,85%) em comparação com o grupo de TTR entre 60% - 75% (1,84% e 1,96%, respectivamente) e o grupo de TTR > 75% (1,69% e 1,58%, respectivamente).

O presente estudo estabeleceu uma relação entre o TTR baixo e a ocorrência de AVC, mostrando que quanto pior a qualidade da anticoagulação, maior a chance de AVC. Os pacientes com TTR médio < 60% apresentaram 2,88 vezes mais chance de AVC do que aqueles com TTR médio > 60%. Outro achado

deste estudo foi o de que pacientes que apresentaram INR instável na fase de adaptação tiveram 4,94 vezes mais AVCe 3,35 vezes mais sangramentos do que os que não tinham instabilidade de INR.

Em relação à ocorrência de sangramento, não encontramos relação estatisticamente significativa com o valor baixo do TTR médio. Este achado pode estar relacionado com o fato de que os pacientes que mantiveram TTR mais baixo neste estudo apresentavam predomínio de medidas de INR abaixo da faixa terapêutica, com maior predisposição ao risco de AVC do que de sangramentos.

A instabilidade do INR é uma limitação bem estabelecida dos AVK, assim como uma estreita margem terapêutica, metabolismo variável, potenciais interações com dieta e medicamentos. Esse fato impulsionou surgimento de novas terapias anticoagulantes e foram publicados vários estudos importantes sobre os Novos Anticoagulantes Orais (NACO)<sup>26,27,41</sup>. Esses estudos revelaram pelo menos impacto semelhante em reduzir eventos tromboembólicos quando comparados à varfarina, mas com perfil de segurança similar ou superior. Atualmente, três desses medicamentos estão aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para uso clínico no Brasil: dabigatrana, rivaroxabana e apixabana.

Embora os AVK apresentem as limitações descritas previamente, o uso disseminado dos NACO em países em desenvolvimento, esbarra na limitação do custo ainda bastante elevado desses medicamentos. Entretanto, foram publicados vários estudos na Europa, Estados Unidos, Canadá, China e África do Sul para avaliar o custo-efetividade nos quais cada um dos NACO foi individualmente comparado com varfarina e em todos eles, ficou claro que os NACO apresentaram maior custo-efetividade em relação à varfarina<sup>42</sup>.

No Brasil, foi calculado o custo mensal dos pacientes que anticoagulam com varfarina de U\$ 54.26, levando-se em conta o gasto com os profissionais da saúde envolvidos nos ambulatórios de anticoagulação, gastos com laboratório para obtenção do INR, gastos com a varfarina e gastos indiretos como abstenção do trabalho para comparecimento nas consultas e transporte até as clínicas de anticoagulação. Os preços mensais médios de apixabana, dabigatrana e rivaroxabana para as instituições públicas de 1º de janeiro até 19 de agosto de

2015 foram U\$ 49.87, U\$ 51.40 e U\$ 52.16, respectivamente, mostrando que os custos cumulativos por paciente em uso de varfarina acompanhados em clínica de anticoagulação são superiores aos custos com os NACO. Porém quando se avalia somente aqueles pacientes que anticoagulam por fibrilação atrial, os custos são semelhantes aos da prescrição dos NACO<sup>43</sup>.

Nesse caso, o conforto propiciado pelos NACO por não necessitarem de monitorização do nível de anticoagulação, pelo efeito anticoagulante com início e término rápidos, baixa interação medicamentosa, ausência de interação alimentar e, principalmente, redução importante do risco de acidente hemorrágico cerebral devem ser levados em conta, principalmente em alguns grupo de pacientes, como aqueles que apresentam instabilidade do INR na fase de adaptação, que provavelmente se beneficiariam do binômio eficácia-segurança com o uso dos NACO.

## **CONCLUSÃO**

Os resultados do presente estudo permitem concluir que o TTR dos pacientes acompanhados no ambulatório de anticoagulação da Disciplina de Cardiologia do HC-FMB-UNESP no período de janeiro de 2009 a janeiro de 2015, ficou abaixo do descrito como ideal pela literatura, assim como ocorre em outros países em desenvolvimento. Também concluimos que a instabilidade do INR na fase de adaptação foi um fator causal tanto para um baixo TTR como para uma maior ocorrência de AVC isquêmico e sangramento na população estudada.

Portanto, seria adequada uma maior individualização na escolha da terapia anticoagulante nesse subgrupo de pacientes com maior risco de desfechos primários (baixa qualidade de anticoagulação demonstrada por valor médio de TTR baixo) ou secundários (como AVC e sangramento), levando em conta o custo-benefício dessa iniciativa.

## **REFERÊNCIAS**

1. Magalhães LP, Figueiredo MJ, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Teixeira RA, et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(4 supl 2):1-22.
2. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(5):565-71.
3. Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med.* 2005;118(5):489-95.
4. Conen D, Tedrow UB, Cook NR, Moorthy MV, Buring JE, Albert CM. Alcohol consumption and risk of incident atrial fibrillation in women. *JAMA.* 2008;300(21):2489-96.
5. Frost L, Frost P, Vestergaard P. Work related physical activity and risk of a hospital discharge diagnosis of atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Occup Environ Med.* 2005;62(1):49-53.
6. Lubitz SA, Yin X, Fontes JD, Magnani JW, Rienstra M, Pai M, et al. Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 2010;304(20):2263-9.
7. Ellinor PT, Lunetta KL, Albert CM, Glaser NL, Ritchie MD, Smith AV, et al. Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. *Nat Genet.* 2012;44(6):670-5.
8. Shiroshita Takeshita A, Brundel BJJM, Nattel S. Atrial fibrillation: basic mechanisms, remodeling and triggers. *J Interv Card Electrophysiol.* 2005;13:181-93.
9. Davis RC, Hobbs FD, Kenkre JE, Roalfe AK, Iles R, Lip GY, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population and in high-risk groups: the ECHOES study. *Europace.* 2012;14(11):1553-9.

10. Zimmerman LI, Fenelon G, Martinelli Filho M, Grupi C, Atié J, Lorga Filho A, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92(6 supl.1):1-39.
11. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation.* 1991;84(1):40-8.
12. Stewart S, MacIntyre K, MacLeod MM, Bailey AE, Capewell S, Mc Murray JJ. Trends in hospital activity, morbidity and case fatality related to atrial fibrillation in Scotland, 1986-1996. *Eur Heart J.* 2001;22:693-701.
13. Stewart S, Murphy NF, Walker A, Mc Guire A, Mc Murray JJ. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart.* 2004;90(3):286-92.
14. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22(8):983-8.
15. Moreira DAR. Fibrilação atrial: o essencial para o clínico. São Paulo: Segmento Farma. 2009.
16. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology.* 1978;28(10):973-7.
17. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18(2):349-55.
18. Gorter JW. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups. *Neurology.* 1999;53(6):1319-25.



19. Guidelines for the management of the atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-429.
20. Kotirum, Surachai, et al. Utilization review of concomitant use of potentially interacting drugs in Thai patients using warfarin therapy. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2007;16(2): 216-22.
21. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1996;335:540-6.
22. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2003;349:1019-26.
23. Ferro JM. Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurol*. 2003;2(3):177-88.
24. Bishop MA, Streiff MB. Effects of anticoagulation provider continuity on time in therapeutic range for warfarin patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 42: 283-287.
25. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993;69(3):236-9.
26. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361(12):1139-51.
27. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365 (11):981-92.
28. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to

- anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med.* 2007;167(3):239-45.
29. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, Wittkowsky AK, Srinouanprachanh SL, Farin FM, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA.* 2002; 287(13):1690-8.
30. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med.* 2005;165(10):1095-106.
31. Booth SL, Charnley JM, Sadowski JA, Saltzman E, Bovill EG, Cushman M. Dietary vitamin K1 and stability of oral anticoagulation: proposal of a diet with a constant vitamin K1 content. *Thromb Haemost.* 1997;77(3):504-9
32. Self TH, Reaves AB, Oliphant CS, Sands C. Does heart failure exacerbation increase response to warfarin? A critical review of the literature. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(11):2089-94.
33. Pokorney SD, Simon DN, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Chang P, et al. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: results from ORBIT-AF registry. *Am Heart J.* 2015;170(1): 141-8.
34. Lip GY, Waldo AL, Ip J, Martin DT, Bersohn MM, Choucair WK, et al. Determinants of Time in Therapeutic Range in Patients Receiving Oral Anticoagulants (A Substudy of IMPACT). *Am J Cardiol.* 2016; 118(11):1680-84.
35. Singer DE, Hellkamp AS, Yuan Z, Lokhnygina Y, Patel MR, Piccini JP, et al. Investigators RA. Alternative calculations of individual patient time in therapeutic range while taking warfarin: results from the ROCKET AF trial. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(3):e001349 doi: 10.1161/JAHA.114.001349

36. Miranda H, Osorio S, Giraldo DP, Duque J, Cataño JU, Tobón LI, et al. Tiempo en rango terapéutico en clínica de anticoagulación, reportes de eventos adversos y factores asociados a bajo TRT. *Acta Med Colomb.* 2016; 41: 42-8.
37. Marcatto LR, Sacilotto L, Darrieux FCC, Hachul DT, Scanavacca MI, Krieger JE, et al. Age is associated with time in therapeutic range for warfarin therapy in patients with atrial fibrillation. *Oncotarget.* 2016;7(34):54194-9.
38. Eriksson N, Wallentin L, Berglund L, Axelsson T, Connolly S, Eikelboom J, et al. Genetic determinants of warfarin maintenance dose and time in therapeutic treatment range: a RE-LY genomics substudy. *Pharmacogenomics.* 2016;17(13):1425-39.
39. Lourenço DM, Lopes LHC, Vignal CV, Morelli VM. Avaliação clínica e laboratorial de pacientes em uso de anticoagulantes orais. *Arq Bras Cardiol.* 1997;68(5):353-6.
40. Razouki Z, Ozonoff A, Zhao S, Jasuja GK, Rose AJ. Improving quality measurement for anticoagulation: adding international normalized ratio variability to percent time in therapeutic range. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2014; 7(5): 664-9.
41. Einstein-PE Investigators. "Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism." *N Engl J Med.* 2012;366:1287-97.
42. Ferreira J, Mirco A. Revisão sistemática das análises custo-efetividade dos novos anticoagulantes orais na prevenção do acidente vascular cerebral na fibrilação auricular. *Rev Port Cardiol.* 2015;34(3):179-91.
43. Marcolino MS, Polanczyk CA, Bovendorp ACC, Marques NS, Silva LA, Turquia CPB, et al. Economic evaluation of the new oral anticoagulants for the prevention of thromboembolic events: a cost-minimization analysis. *Sao Paulo Med J.* 2016;134(4):322-9.