

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a),
o texto completo desta dissertação será disponibilizado
somente a partir de 26/06/2019.



**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^o 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

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

LISTA DE FIGURAS

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

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	Ácido Acetilsalicílico
ACO	Anticoagulação Oral
AIT	Acidente Isquêmico Transitório
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AOS	Apneia Obstrutiva do Sono
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVK	Antagonista da Vitamina K
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DAC	Doença Arterial Coronariana
DM2	Diabetes Mellito tipo 2
DVP	Doença Vascular Periférica
FA	Fibrilação Atrial
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Insuficiência Cardíaca
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
ISI	Índice de Sensibilidade Internacional
NACO	Novos Anticoagulantes Orais
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TP	Tempo de Protrombina
TTR	<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 persistir¹.

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 coronariopatia¹ e, atualmente, os novos fatores de risco potenciais como apneia obstrutiva do sono (AOS)², obesidade³, uso de bebidas alcoólicas⁴, exercício físico⁵, história familiar e fatores genéticos^{6,7} aumentam a instabilidade atrial, e levam a gatilhos como ectopias atriais e remodelamento atrial funcional e estrutural⁸.

A FA é a arritmia cardíaca sustentada mais frequente na atualidade atingindo de 0,5% a 2% da população^{1,9}. 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%⁹. 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 FA¹⁰, 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 população¹¹⁻¹³.

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 conhecimento¹⁴.

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^{1, 15}.

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 maior¹⁶.

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^{17,18}.

Dentre vários escores de avaliação clínica para estratificação de risco de tromboembolismo na FA não valvar, o escore CHADS₂ (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 (CHADS₂ score=1) são beneficiados significativamente com o uso de anticoagulante oral, em detrimento ao AAS, com baixas taxas de sangramentos maiores¹⁹.

Crítérios de risco CHADS₂	Pontuação
C ardiac failure (insuficiência cardíaca)	1
H ypertension (hipertensão)	1
A ge ≥ 75 (idade ≥ 75 anos)	1
D iabetes mellitus	1
S troke or TIA (histórico de AVC ou AIT)	2

O score CHADS₂ 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 (CHADS₂ score=1), foi validado um novo score, o CHA₂DS₂-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 baixo¹.

Crítérios de risco CHA₂DS₂-VASc	Pontuação
C ardiac failure (insuficiência cardíaca)	1
H ypertension (hipertensão)	1
A ge ≥ 75 (idade ≥ 75 anos)	2
D iabetes mellitus	1
S troke or TIA (histórico de AVC ou AIT)	2
V ascular disease (IAM, DVP, placa aórtica)	1
A ge (idade entre 65 e 74 anos)	1
Sc sexo feminino	1

A fim de tornar o tratamento com anticoagulantes mais seguro, foram criados scores 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 CHA₂DS₂-VASc e HAS-BLED, tornam o tratamento com anticoagulação mais preciso e seguro¹.

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

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 medicamentosa²⁰.

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)^{21,22} 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 desenvolvidos²³.

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=3,0²³.

Para o acompanhamento dos pacientes que necessitam de anticoagulação com AVK, foram criados ambulatorios especializados, que levam a uma melhor qualidade no seguimento desses pacientes²⁴ 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 1993²⁵. 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^{26,27}.

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 sistêmico²⁸. 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.

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.