

IDELZUITA LEANDRO LIPORACE

**Eficácia, segurança e preditores de desfechos clínicos dos antagonistas da
vitamina K em pacientes com fibrilação atrial valvar e não valvar**

Versão Corrigida

(Versão original encontra-se na unidade que aloja o Programa de Pós-graduação)

Tese apresentada ao Instituto Dante
Pazzanese de Cardiologia – Entidade
Associada da Universidade de São Paulo,
para obtenção do título de Doutor em
Ciências

Área de concentração: Medicina,
Tecnologia e Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Álvaro Avezum

Coorientador: Prof. Dr. Gustavo B. F.
Oliveira

SÃO PAULO

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Liporace, Idelzuita Leandro

Eficácia, segurança e preditores de desfechos clínicos dos antagonistas da vitamina K em pacientes com fibrilação atrial valvar e não valvar / Idelzuita Leandro Liporace. – São Paulo, 2022.

Tese (doutorado)-Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia Universidade de São Paulo

Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Álvaro Avezum

Coorientador: Prof. Dr. Gustavo B. F. Oliveira

Descritores: 1. Fibrilação Atrial / Mortalidade. 2. Varfarina 3. Hemorragia. 4. Tromboembolismo.

USP/IDPC/Biblioteca/114/22

Nome: LIPORACE, Idelzuita Leandro

Título: Eficácia, segurança e preditores de desfechos clínicos dos antagonistas da vitamina K em pacientes com fibrilação atrial valvar e não valvar

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada da Universidade de São Paulo, para obtenção de título de Doutor em Ciências

Aprovado em: 27/07/2022

Banca Examinadora

Prof. Dra. Auristela Isabel de Oliveira Ramos
Instituição: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Julgamento: Aprovada

Prof. Dr. Flávio Tarasoutchi
Instituição: Instituto do Coração/Hospital das Clínicas/FMUSP
Julgamento: Aprovada

Prof. Dr. Hélio Penna Guimarães
Instituição: Escola Paulista de Medicina/UNIFESP
Julgamento: Aprovada

Dedicatória

Ao meu pai, José Leandro (in memoriam) por todo o amor dedicado aos filhos, pelo exemplo de ser humano de luz, ética, dignidade, solidariedade, respeito e amor ao próximo. Procuro todos os dias inspirar-me no seu exemplo.

À minha mãe, Maria Salete, pelo amor dedicado aos filhos, pelo exemplo de mulher forte, corajosa e visionária. Suas decisões e apoio foram essenciais para que eu realizasse os meus sonhos.

Aos meus filhos, Thiago e Isabela, presentes de Deus para a minha vida, pelos momentos de alegria e aprendizado. Meu amor por vocês é incondicional.

Ao Marcelo, pela parceria, companheirismo, compreensão e suporte nos momentos desafiadores e angustiantes.

Aos meus irmãos, Rosa, Júnior e Rosiclea, meus melhores amigos, por todo o suporte nos momentos difíceis e pela felicidade vivenciada quando estamos reunidos. Agradeço ainda pela vida dos meus sobrinhos amados.

Agradecimientos

A Deus, responsável por tudo.

*Aos pacientes do Setor de Anticoagulação Oral do Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia pela confiança, paciência e disponibilidade.*

*Ao Prof. Dr. Álvaro Avezum, pela orientação na tese de doutoramento e por ter
me instigado a realizar um trabalho com um número desafiador de pacientes.
Agradeço a disponibilidade de tempo dedicado às reuniões para a condução da tese e
por todos os ensinamentos durante estes anos de convivência.*

*Ao Prof. Dr. Gustavo B. F. Oliveira, meu coorientador, que auxiliou em várias
etapas na construção desta defesa de tese, por apoiar no desenvolvimento do
formulário de dados clínicos, na análise do texto para a qualificação e defesa da tese,
análise dos dados e adjudicação dos óbitos dos pacientes do estudo.*

*Às minhas amigas e colegas de trabalho Nádia Marchiori Galassi, Andréia
Dias Jerônimo e Fernanda Maria Lopes, pela amizade, companheirismo e apoio em
todos os momentos da realização da tese, no atendimento aos pacientes e inclusão de
dados no sistema.*

*Aos acadêmicos de medicina, Alexandre Kaissar Samorano, Fabiana Assaad,
Igor Kaissar Gorayeb, Isabella Seno Coelho, João Pedro Martins e Silva, Leonardo
Ugliano Mori Gonçalves, Matheus Florentino dos Santos, Nathália Pires Garcia,
Priscila Queiroz Theodoro de Campos, Stephane Campos, Taynara Rocha da Cruz,
que auxiliaram na entrevista com os pacientes, preenchimentos dos formulários de
relato de caso, análise dos prontuários físicos e eletrônicos e inclusão de dados no
sistema da anticoagulação. Foi um prazer imenso trabalhar com todos, inclusive aos
finais de semana.*

Aos profissionais da Tecnologia da informação, Leidinice Lima da Silva e Rogério Leite pela disponibilidade e ajuda com o banco de dados e em especial ao brilhante Felipe Firmino de Oliveira que desenvolveu o programa da anticoagulação e criou o banco de dados, o que tornou possível a realização da tese.

Ao engenheiro Cantídio Campos pela disponibilidade, orientações e criação do programa eletrônico do Setor de Anticoagulação Oral do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Aos profissionais da recepção do IDPC, Thiago Jerônimo Paulo e Alberto Tadeu da Silva Nunes pelo apoio logístico para a análise dos prontuários dos pacientes e em especial ao João Marcelo Pereira que auxiliou em várias etapas do estudo e na busca dos pacientes que não retornavam para a consulta médica.

Aos profissionais da enfermagem do IDPC, enfermeiro Sérgio Henrique Simonete por orientações para a realização da tese, enfermeira Fabiana e técnica de enfermagem Selma Lana que auxiliaram na avaliação dos eventos adversos ocorridos durante o estudo. Ao enfermeiro Francesco Calefano pela gentileza, presteza e disponibilidade para a conclusão do banco de dados.

Aos médicos da Seção Clínica de Valvopatias do IDPC, Dra. Nísia Lyra, Dra. Rosa Elvira e Dr. Eduardo Jacooud, pelo atendimento aos pacientes e em especial à Dra. Auristela Isabel de Oliveira Ramos, chefe da Seção, que permitiu a realização do estudo no Setor de Anticoagulação Oral do IDPC.

Ao Antonio Mattos pelo incentivo em diversas fases do estudo, desde o início da coleta de dados da tese até a apresentação na qualificação. Ajuda inestimável.

Às secretárias da Comissão de pós-graduação do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Janeide Alves dos Santos e Janete Aparecida Bispo Vieira pela gentileza nas orientações prestadas.

Aos estatísticos Lucas Bassoli, pelo trabalho nas análises estatísticas dos dados da tese e João Ítalo Dias França no apoio para a recuperação e organização do banco de dados e pelo cálculo do tamanho amostral.

À Dra. Zilda Machado Meneghelo, por quem mantenho uma grande admiração pela pessoa e profissional dedicada. Agradeço pela amizade e acolhimento no Setor de Anticoagulação Oral e, a Dra. Cecília Maria Quaglio Barroso, que juntamente com a Dra. Zilda foram responsáveis pelos ensinamentos sobre anticoagulação com os antagonistas da vitamina K e pela minha inserção na área da pesquisa clínica com os novos anticoagulantes orais.

À Anna Simene Leite e equipe da Biblioteca pela presteza e apoio.

E finalmente, faço um agradecimento especial ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia por todo o suporte e disponibilização dos recursos para a realização da tese. Sonhei e desejei fazer a especialização em cardiologia no IDPC e mudei o rumo da minha vida após esta tomada de decisão.

“Os que aprendem herdarão a terra, já aqueles que sabem tudo estão magnificamente equipados para viver em um mundo que não existe mais”

Eric Hoffer

Normalização Adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas em vigor no momento desta publicação:

- Estrutura e formatação segundo as Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver), elaboradas pelo Sistema Integrado de Bibliotecas da Universidade de São Paulo, sob a coordenação de Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro et al. 3.ed. ver ampl. Mod. São Paulo: SIBi/USP; 2016;
- Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*;
- Referências bibliográficas em consonância com o Estilo Vancouver.

RESUMO

Liporace, IL. **Eficácia, segurança e preditores de desfechos clínicos dos antagonistas da vitamina K em pacientes com fibrilação atrial valvar e não valvar (tese)**. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, 2022.

Introdução: A fibrilação atrial (FA) é a principal causa de tromboembolismo sistêmico. Os antagonistas da vitamina K (AVK) reduzem o risco de acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico e de mortalidade nos pacientes com FA. No Brasil, ainda permanecem como uma estratégia útil de saúde pública, mas a eficácia e segurança dependem da qualidade da anticoagulação. **Objetivos:** Avaliar a eficácia e segurança do AVK em pacientes com FA valvar e não valvar, e identificar preditores independentes de desfechos clínicos. **Métodos:** Estudo observacional, coorte prospectivo de pacientes em uso crônico de AVK, seguidos de julho de 2017 a agosto de 2019. Desfechos primários foram: eficácia (evento tromboembólico ou óbito cardiovascular); segurança (sangramento maior e/ou clinicamente relevante) e composto de eficácia e segurança (evento tromboembólico ou óbito cardiovascular ou sangramento maior e/ou clinicamente relevante). Tempo na faixa terapêutica (TFT) foi avaliado pelo método de Rosendaal. **Resultados:** Avaliados 1.350 pacientes, com média de idade de 69,2 anos, sendo 53,6% do sexo feminino. Mediana de seguimento foi 17 (IQR,15-19) meses e TFT de 65%. Sobrevivência global em dois anos de 90,5% (IC95% 87,7-92,7). A taxa anual do desfecho primário de eficácia foi de 4,4% e os preditores independentes associados foram: eventos tromboembólicos prévios (HR 2,12 [IC95% 1,22-3,67], TFT <50% (HR1,98 [IC95% 1,16-3,37]), taxa de filtração glomerular <45 ml/kg/min (HR2,76 [IC95% 4,82-1,58]) e tamanho do átrio esquerdo (HR1,03 [IC95% 1,00-1,05]); desfecho primário de segurança foi de 3,24%/ano (IC95% 2,47-4,14) e os preditores independentes associados foram: sangramento prévio (HR2,60 [IC95% 1,47-4,61]) e presença de prótese mecânica (HR1,91 [IC95% 1,15-3,15]). A taxa de desfecho composto de eficácia e segurança foi de 8,7%/ano e os preditores independentes foram sangramento prévio (HR 1,70 [IC95% 1,07-2,70]), TFT <41% (HR 1,79 [IC95% 1,11-2,86]) e tamanho do átrio esquerdo >44mm (HR 1,97 [IC95% 3,26-1,19]). **Conclusão:** O uso de AVK em pacientes consecutivos da prática clínica diária com FA valvar e não valvar foi associado a baixas taxas de desfechos clínicos relevantes durante o período de seguimento, demonstrando ser

estratégia eficaz e segura na população avaliada. História clínica de evento tromboembólico ou sangramento prévios, disfunção renal, níveis baixos de TFT e átrio esquerdo aumentado foram preditores associados à ocorrência dos desfechos clinicamente relevantes.

Descritores: fibrilação atrial; varfarina; hemorragia; tromboembolismo; mortalidade cardiovascular.

SUMMARY

Liporace, IL. **Efficacy, safety, and predictors of clinical outcomes of vitamin K antagonists in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation (thesis).** São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, 2021.

Introduction: Atrial fibrillation (AF) is the main cause of systemic thromboembolism. Vitamin K antagonists (VKA) reduce the risk of stroke and mortality in patients with AF. In Brazil, they remain a useful public health strategy, but efficacy and safety depend on the quality of anticoagulation. **Objectives:** To evaluate the efficacy and safety of VKA in patients with AF valvular and nonvalvular, and to identify independent predictors of clinical outcomes. **Methods:** Observational, prospective cohort study of patients on chronic VKA use, followed-up from July 2017 through August 2019. Primary outcomes were efficacy (thromboembolic event or cardiovascular death); safety (major and/or clinically relevant bleeding) and composite of efficacy and safety (thromboembolic event or cardiovascular death or major and/or clinically relevant bleeding). Time in the therapeutic range (TTR) was calculated by applying the Rosendaal method. **Results:** A total of 1,350 patients were evaluated, with a mean age of 69.2 years, 53.6% were female. Median follow-up was 17 (IQR, 15-19) months and TTR was 65%. Overall survival at two years of 90.5% (95%CI 87.7-92.7). The annual rate of the primary efficacy outcome was 4.4% and the independent predictors were previous thromboembolic events (HR 2.12 [95%CI 1.22-3.67], TTR <50% (HR 1.98 [95%CI 1.16-3.37]), glomerular filtration rate <45 ml/kg/min (HR 2.76 [95%CI 1.58-4.82]) and left atrium size (HR 1.03 [95%CI 1.00-1.05]); primary safety outcome was of 3.24%/y (95%CI 2.47-4.14) and the associated independent predictors were: previous bleeding (HR 2.60 [95%CI 1.47-4.61]) and presence of mechanical prosthesis (HR=1.91 [95%CI 1.15-3.15]); composite efficacy and safety outcome was 8.7%/y and associated independent predictors: previous bleeding (HR 1.70 [95%CI 1.07- 2.70]), TTR <41% (HR 1.79 [95%CI 1.11-2.86]) and left atrial size >44mm (HR 1.97 [95%CI 1.19-3.26]). **Conclusion:** The use of VKA in consecutive patients in daily clinical practice with valvular and non-valvular AF was associated with low rates of relevant clinical outcomes during the follow-up period, proving to be an effective and safe strategy in the evaluated population. Medical history of previous thromboembolic or bleeding events, renal dysfunction, low TTR levels and enlarged left atrium were predictors associated with the occurrence of the clinically relevant outcomes.

Descriptors: atrial fibrillation; warfarin; bleeding; thromboembolism; cardiovascular mortality.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Ciclo da vitamina K e sua inibição pela anticoagulação oral	36
Figura 2- Fluxograma do estudo.....	63
Figura 3- Incidência cumulativa do desfecho de eficácia	72
Figura 4- Incidência cumulativa do desfecho de segurança	75
Figura 5- Incidência cumulativa do desfecho composto de eficácia e segurança	76
Figura 6- Distribuição da idade de acordo com resíduos do modelo de Cox para o desfecho de eficácia.....	81
Figura 7- Distribuição da idade de acordo com o risco para o desfecho de eficácia.....	81
Figura 8- Incidência anual dos desfechos primários estudados de acordo com o escore CHADS ₂	82
Figura 9- Incidência anual dos desfechos primários estudados de acordo com o escore CHA ₂ DS ₂ -VASc	83
Figura 10- Incidência anual dos desfechos primários estudados de acordo com o escore HAS-BLED.....	83
Figura 11- Distribuição dos valores do tempo na faixa terapêutica de acordo com pontuação no escore SAME-TT ₂ R ₂	84
Figura 12- Distribuição da idade de acordo com resíduos do modelo de Cox para o desfecho de eficácia nos pacientes com FA não valvar.....	89
Figura 13- Distribuição da idade de acordo com resíduos do modelo de Cox para o desfecho de eficácia nos pacientes com FA valvar.....	92

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1- Prevalência de fibrilação atrial de acordo com a idade	27
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Escore de risco para tromboembolismo CHADS ₂	30
Tabela 2- Escore CHADS ₂ e incidência anual de tromboembolismo	30
Tabela 3- Escore de risco para tromboembolismo CHA ₂ DS ₂ -VASc.....	31
Tabela 4- Escore CHA ₂ DS ₂ -VASc e incidência anual de tromboembolismo.....	32
Tabela 5- Vida média dos fatores de coagulação.....	37
Tabela 6- Escore SAME-TT ₂ R ₂	42
Tabela 7- Escore de risco para sangramento HAS-BLED.....	44
Tabela 8- Definição das variáveis qualitativas.	54
Tabela 9- Classificação da função renal.....	56
Tabela 10- Descrição das características demográficas.....	64
Tabela 11- Descrição do tipo de anticoagulante, classificação da fibrilação atrial, tempo na faixa terapêutica escore de risco de tromboembolismo e sangramento.....	65
Tabela 12- Descrição das comorbidades, características clínicas e dados ecocardiográficos.....	67
Tabela 13- Frequência de desfechos durante o seguimento: mortalidade, eventos tromboembólicos e sangramentos.....	69
Tabela 14- Análises univariadas para o desfecho de eficácia.....	70
Tabela 15- Análises multivariadas para o desfecho de eficácia.....	72
Tabela 16- Análises univariadas para o desfecho de segurança.....	73
Tabela 17- Análises multivariadas para o desfecho de segurança.....	75
Tabela 18- Análises univariadas para o desfecho composto de eficácia e segurança.....	77
Tabela 19- Análises multivariadas para o desfecho composto de eficácia e segurança.....	79
Tabela 20- Características da amostra global de acordo com faixas etárias.....	79

Tabela 21- Características da amostra de acordo com os grupos FA não valvar e valvar.....	85
Tabela 22- Análises univariadas para o desfecho de eficácia no grupo FA não valvar.....	87
Tabela 23- Análises multivariadas para o desfecho de eficácia no grupo FA não valvar.....	89
Tabela 24- Análises multivariadas para o desfecho composto de eficácia e segurança no grupo FA não valvar.....	90
Tabela 25- Análises univariadas para o desfecho de eficácia no grupo FA valvar.....	90
Tabela 26- Análises multivariadas para o desfecho de eficácia no grupo FA valvar...	92
Tabela 27- Análises multivariadas para o desfecho composto de eficácia e segurança no grupo FA valvar.....	93
Tabela 28- Descrição dos pacientes que realizaram a troca de femprocumona para varfarina.....	93

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	ácido acetilsalicílico
AAP	antiagregante plaquetário
ACO	anticoagulante oral
AE	átrio esquerdo
AIT	acidente isquêmico transitório
AVE	acidente vascular encefálico
AVK	antagonista da vitamina K
CR	cl clinicamente relevante
DAC	doença arterial coronária
DAP	doença arterial periférica
DM	<i>diabetes mellitus</i>
DOAC	anticoagulante oral de ação direta
DRC	doença renal crônica
FA	fibrilação atrial
HAS	hipertensão arterial sistêmica
IAM	infarto agudo do miocárdio
IC	insuficiência cardíaca
ISI	índice de sensibilidade internacional
N	número
RNI	relação normalizada internacional
SUS	sistema único de saúde
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido
TEV	tromboembolismo venoso
TFG	taxa de filtração glomerular
TFT	tempo na faixa terapêutica
TP	tempo de protrombina
TTR	<i>time in therapeutic range</i>
TVP	trombose venosa profunda

LISTA DE SÍMBOLOS

$>$	maior
$<$	menor
$=$	igual
\geq	igual ou maior
\leq	igual ou maior

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	26
1.1 Fibrilação atrial	27
1.1.1 Fibrilação atrial e tromboembolismo sistêmico.....	27
1.1.2 Flutter atrial.....	28
1.1.3 Estratificação de risco de tromboembolismo na fibrilação/flutter atrial.....	29
1.1.4 Fibrilação/flutter atrial e doença valvar.....	32
1.2 Anticoagulantes orais: antagonistas da vitamina K.....	35
1.2.1 História.....	35
1.2.2 Farmacologia.....	35
1.2.2.1 Mecanismo de ação.....	35
1.2.2.2 Farmacocinética e farmacodinâmica.....	37
1.2.3 Monitoramento do efeito anticoagulante.....	39
1.2.3.1 Faixa terapêutica preconizada.....	40
1.2.3.2 Fatores associados a níveis de RNI fora da faixa terapêutica.....	41
1.3 Anticoagulação oral e sangramento.....	43
1.4 Racionalidade.....	45
2 OBJETIVOS.....	46
2.1 Primário.....	47
2.2 Secundários.....	47
3 MÉTODOS.....	48
3.1 Casuística.....	49
3.1.1 Planejamento do estudo.....	49
3.1.2 Local do estudo.....	49
3.1.3 Duração do Estudo.....	49
3.1.4 Aspectos Éticos.....	49
3.2 Elegibilidade.....	49
3.2.1 Critérios de inclusão.....	49
3.2.2 Critérios de exclusão.....	50
3.3 Definições e parâmetros avaliados.....	50
3.3.1 Fibrilação atrial.....	50

3.3.1.1 Classificação temporal da fibrilação atrial.....	50
3.3.2 Flutter atrial.....	50
3.3.3 Fibrilação/Flutter atrial não valvar.....	50
3.3.4 Fibrilação/Flutter atrial valvar.....	51
3.3.5 Avaliação do tempo na faixa terapêutica.....	51
3.3.6 Características sociodemográficas.....	52
3.3.7 Parâmetros clínicos.....	53
3.3.8 Parâmetros laboratoriais.....	53
3.3.9 Avaliação da função renal.....	55
3.3.10 Avaliação da função hepática.....	56
3.3.11 Dados ecocardiográficos.....	56
3.3.12 Classificação de sangramento.....	57
3.3.12.1 Classificação de sangramento em pacientes não cirúrgicos.....	57
3.4 Desfechos do estudo.....	58
3.4.1 Desfechos primários.....	58
3.4.1.1 Desfecho de eficácia.....	58
3.4.1.2 Desfecho de segurança.....	58
3.4.1.3 Desfecho composto de eficácia e segurança.....	58
3.4.2 Desfechos secundários.....	58
3.5 Procedimentos.....	59
3.6 Considerações Estatísticas.....	60
3.6.1 Cálculo do tamanho e seleção da amostra.....	60
3.6.2 Análise estatística.....	60
4 RESULTADOS.....	62
4. População.....	63
4.2 Características demográficas e clínicas.....	64
4.3 Resultados sobre período de seguimento e desfechos.....	68
4.3.1 Desfecho de eficácia: composto por óbito cardiovascular ou evento tromboembólico.....	70
4.3.2 Desfecho de segurança: composto por sangramento maior e/ou clinicamente relevante.....	73

4.3.3 Desfecho composto de eficácia e segurança: composto por óbito cardiovascular ou evento tromboembólico ou sangramento maior e/ou clinicamente relevante.....	76
4.3.4 Relação entre idade e desfechos clínicos	79
4.4 Desfechos estudados de acordo com os escores clínico.....	82
4.5 Análise de pacientes com fibrilação atrial não valvar em comparação com valvar.....	85
4.6 Análise dos pacientes que realizaram a troca de femprocumona para varfarina.....	93
5 DISCUSSÃO.....	94
6 LIMITAÇÕES.....	103
7 CONCLUSÕES.....	105
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	107
9 APÊNDICES E ANEXOS.....	118

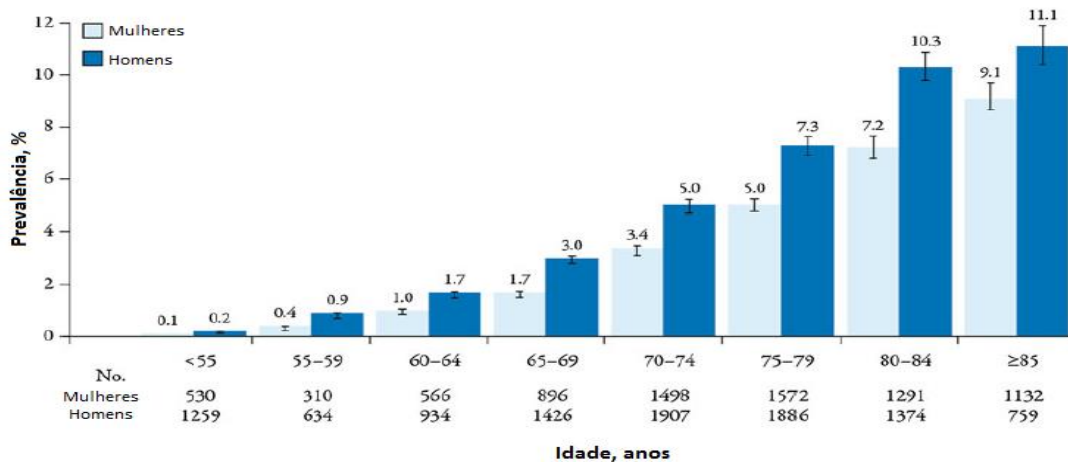
1 INTRODUÇÃO

1.1 Fibrilação atrial

A Fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca sustentada mais frequente em adultos globalmente. Está associada a taxas elevadas de morbidade e mortalidade, ocasionando grande impacto econômico para pacientes e sistemas de saúde. Atualmente a prevalência na população mundial está estimada entre 2 e 4%, e espera-se um aumento desta taxa na ordem de 2,3 vezes nas próximas décadas devido à extensão da longevidade e intensificação da pesquisa por FA¹.

No ensaio clínico ATRIA, a prevalência em indivíduos com menos de 60 anos foi inferior a 1%, ao passo que, naqueles com mais de 80 anos foi de aproximadamente 8%. Gráfico 1². No Brasil, em 2016, a prevalência foi estimada em 1,5%, com projeção de aumento para 1,7% em 2025³.

Gráfico 1- Prevalência de fibrilação atrial de acordo com a idade



As barras indicam os intervalos de confiança (95%) e os números indicam o número de homens e mulheres com FA em cada categoria. Adaptado de Go et al².

1.1.1 Fibrilação atrial e tromboembolismo sistêmico

A FA é caracterizada por uma desorganização completa da atividade elétrica atrial, com inibição do comando do nó sinusal e perda da sístole atrial⁴. A contração atrial ineficaz favorece a ocorrência de estase sanguínea e formação de coágulos de

fibrina, sendo a FA a principal fonte emboligênica de origem cardíaca, responsável por cerca de 45% dos casos de tromboembolismo sistêmico quando comparada a outras cardiopatias, tais como: valvopatias, infarto agudo do miocárdio (IAM) ou aneurismas ventriculares^{4,5}.

A FA é responsável por aproximadamente 25% dos acidentes vasculares encefálicos (AVE) isquêmicos. Estes eventos são de origem tromboembólica e estão associados a maiores taxas de mortalidade, internação hospitalar, sequelas motoras graves e incapacitação, quando comparados ao AVE de origem aterosclerótica^{4,6}.

O AVE é a terceira causa de óbito em países desenvolvidos, mas, no Brasil, apesar do declínio das taxas nos últimos anos, permanece como a segunda causa de morte, atrás apenas da mortalidade por IAM. No ano de 2019 foram registrados 73.920 óbitos por AVE no território brasileiro, perfazendo 32,6% das mortes por causas cardiovasculares, o que posicionou o país entre os dez primeiros com maiores índices de mortalidade por esta causa⁷.

O AVE isquêmico representa a maior causa de incapacitação da população brasileira com mais de 50 anos, sendo responsável por 40% das aposentadorias precoces⁸.

A anticoagulação oral com antagonistas da vitamina K (AVK) reduz o risco de AVE isquêmico em 64% e de mortalidade em 26%, quando comparados com placebo ou antiagregante plaquetário¹.

1.1.2 Flutter atrial

O flutter atrial é uma arritmia supraventricular caracterizada pela presença de ondas “F” em serrilhado de serrote, sem intervalo isoelétrico, podendo ter RR regular no flutter típico, que é o mais frequente⁴.

O papel da anticoagulação no flutter atrial não foi avaliado em ensaios clínicos específicos, no entanto, geralmente os pacientes com flutter apresentam episódios de FA ou têm um risco aumentado para desenvolvê-la, deste modo, presume-se que o risco de tromboembolismo seja semelhante ao dos pacientes com FA e a mesma abordagem de estratificação de risco é recomendada^{4,9}.

1.1.3 Estratificação de risco de tromboembolismo na fibrilação/flutter atrial

A FA é encontrada frequentemente em indivíduos com múltiplos fatores de risco, comorbidades ou doenças cardíacas estruturais. O risco de eventos tromboembólicos não é homogêneo para todos os pacientes e depende da presença desses vários fatores clínicos^{1,6}.

Apesar do risco de evento tromboembólico ser 1,4 vezes maior nos subtipos de FA persistente e permanente, a prescrição da terapêutica antitrombótica para evitar a ocorrência de embolia deve basear-se no risco individual de tromboembolismo, independentemente do subtipo de FA¹.

Para avaliar o risco de eventos tromboembólicos e a prescrição de anticoagulantes em pacientes com FA não valvar, ferramentas de estratificação foram desenvolvidas com base nos fatores de risco mais fortemente associados ao tromboembolismo sistêmico. Os escores mais utilizados e validados na prática clínica são: CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc (tabela 3)¹⁰.

No escore CHADS₂, desenvolvido em 2001, se atribui um ponto para as seguintes condições clínicas: insuficiência cardíaca (IC) ou disfunção ventricular, hipertensão arterial sistêmica (HAS), idade ≥ 75 anos e *diabetes mellitus* (DM), e dois pontos para o histórico de evento tromboembólico (AVE, AIT ou embolia sistêmica não associada ao sistema nervoso central). (Tabela 1)¹¹.

O escore CHADS₂ é criticado por classificar muitos pacientes como de risco intermediário, quando na realidade apresentam risco baixo, sendo questionável a indicação de anticoagulação nestes casos. Por este motivo, em 2010, uma nova ferramenta de classificação denominada CHA₂DS₂-VASc (Tabela 3) foi publicada adicionando outros fatores de risco ao escore CHADS₂ e os novos critérios incluídos e que recebem 1 ponto são: presença de doença vascular, caracterizada por doença arterial coronária (DAC), doença arterial periférica (DAP) ou placa aterosclerótica na aorta; sexo feminino e idade entre 65 e 74 anos e, os pacientes com idade ≥ 75 anos passaram a receber 2 pontos pelo novo escore¹².

Na atualidade, o CHA₂DS₂-VASc é o escore mais utilizado por ter demonstrado maior capacidade em identificar os pacientes considerados realmente de baixo risco para tromboembolismo em comparação com o CHADS₂¹³. Nas tabelas 2 e 4 encontram-se descritas a incidência anual de eventos tromboembólicos de acordo com a pontuação dos escores de risco CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc, respectivamente.

Tabela 1- Escore de risco para tromboembolismo CHADS₂

Fatores de Risco	Escore
C - Insuficiência Cardíaca ou disfunção ventricular esquerda	1
H- Hipertensão Arterial	1
A- Idade ≥ 75 anos	1
D- Diabetes Mellitus	1
S- AVE, AIT ou tromboembolismo prévios	2
Escore Máximo	6

AVE: acidente vascular cerebral; AIT: ataque isquêmico transitório;
 Adaptado de Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA. 2001 Jun 13;285(22):2864-70¹¹.

Tabela 2- Escore CHADS₂ e incidência anual de tromboembolismo

Escore CHADS ₂	Incidência anual de tromboembolismo
0	1,9%
1	2,8%
2	4,0%
3	5,9%
4	8,5%
5	12,5%
6	18,2%

Adaptado de Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA. 2001 Jun 13;285(22):2864-70¹¹.

Após a publicação de grandes estudos randomizados com anticoagulantes orais de ação direta (DOAC), as evidências de utilização do escore CHA₂DS₂-VASc para predizer o risco de tromboembolismo em pacientes com FA não valvar encontram-se mais robustas^{12,14}.

A recomendação das diretrizes do *American Heart Association/American College of Cardiology* (AHA/ACC) publicadas em 2019 é de indicação de anticoagulação oral para pacientes com FA considerados de moderado a alto risco

para a ocorrência de tromboembolismo, ou seja, escore $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ (Grau de recomendação I, nível de evidência B)⁹. Entretanto, estudos populacionais publicados no mesmo ano revelaram que o sexo feminino não aumentaria o risco de AVE isquêmico na ausência de idade avançada, e a associação com este fator ocasionou o aumento do risco no sexo feminino. Revelou ainda que mulheres com pontuação CHA_2DS_2-VASc igual a 1 apresentavam um risco de AVE isquêmico semelhante ao de homens com pontuação igual a zero¹⁵.

Para ajustar a estratificação de risco de eventos tromboembólicos para homens e mulheres, as diretrizes publicadas nos anos seguintes têm recomendado que a anticoagulação deva ser considerada para pacientes com escore $CHA_2DS_2 - VASc \geq 2$ para homens e ≥ 3 para mulheres^{1,9}.

Tabela 3- Escore de risco para tromboembolismo CHA_2DS_2VASc

Fatores de Risco	Escore
C - Insuficiência Cardíaca ou disfunção ventricular esquerda	1
H- Hipertensão Arterial	1
A- Idade ≥ 75 anos	2
D- Diabetes Mellitus	1
S- AVE, AIT ou tromboembolismo prévios	2
V- Doença Vascular (DAC, DAP e placa na aorta)	1
A- Idade entre 65 a 74 anos	1
S- Sexo Feminino	1
Escore Máximo	9

AVE: acidente vascular cerebral; AIT: ataque isquêmico transitório; DAC: doença arterial coronária; DAP: doença arterial periférica.

Adaptado de Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. Chest. 2010 Feb;137(2):263-72¹².

Tabela 4 - Escore CHA₂DS₂-VASc e incidência anual de tromboembolismo

Escore CHA₂DS₂-VASc	Incidência anual de tromboembolismo
0	0%
1	1,3%
2	2,2%
3	3,2%
4	4,0%
5	6,7%
6	9,8%
7	9,6%
8	6,7%
9	15,2%

Adaptado de Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. Chest. 2010 Feb;137(2):263-72¹².

1.1.4 Fibrilação atrial e doença valvar

A doença cardíaca valvar está independentemente associada à FA e mais de um terço dos pacientes com FA têm alguma forma de doença valvar¹.

O risco de tromboembolismo e AVE é elevado entre os pacientes com FA e valvopatia em comparação com aqueles sem doença valvar, sendo o AVE isquêmico o evento tromboembólico de maior significância clínica, acometendo até 20% dos indivíduos com FA associada à doença valvar¹⁶. Estudo da década de 90 demonstrou que a presença de FA em pacientes com estenose mitral de etiologia reumática aumentou em 20 vezes o risco de AVE isquêmico em comparação com aqueles em ritmo sinusal¹⁷.

A febre reumática permanece como a principal causa de doença valvar no Brasil, diferentemente dos países desenvolvidos onde há um predomínio das doenças degenerativas. Entretanto, nos últimos anos, com o aumento da expectativa de vida no nosso país, observa-se um crescimento na incidência de doença valvar degenerativa¹⁸.

Outras etiologias de doença valvar encontradas na população em geral, porém em uma frequência menor são: mixomatosa (ex: prolapso), congênita (ex: valva

aórtica bivalvular), infecciosa (ex: endocardite), reumatológica (ex: lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, etc), infiltrativa (ex: amiloidose, doença de Fabry, etc), medicamentosa (ex: uso de metisergida ou anorexígenos), síndrome carcinóide ou secundária à dilatação de cavidades cardíacas (ex: miocardiopatia dilatada)¹⁸.

As Diretrizes do *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)* e da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) sobre o manejo das doenças valvares publicadas em 2020 recomendam a utilização do escore de CHA₂DS₂-VASc para a decisão quanto à anticoagulação dos pacientes com FA e valvopatia nativa aórtica, tricúspide ou insuficiência mitral (grau de recomendação I e nível de evidência A)^{16,19}.

As valvopatias podem produzir alterações na morfologia e função valvar com a necessidade da realização de procedimentos invasivos para a correção da disfunção e, em alguns casos, substituição cirúrgica ou percutânea por próteses valvares para garantir a hemodinâmica e a qualidade de vida dos pacientes. De um modo geral, os tipos de próteses podem ser classificados em biológicas e mecânicas²⁰.

Dados do Departamento de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (DATASUS) informam que foram realizadas mais de 64 mil cirurgias para implante de próteses valvares no período entre setembro de 2007 e dezembro de 2016²¹.

As próteses biológicas são menos trombogênicas que as mecânicas, entretanto, nos primeiros seis meses após o implante há uma incidência maior de eventos tromboembólicos devido à ausência da endotelização completa do dispositivo e, por esta razão, as diretrizes sobre doenças valvares cardíacas, americana (ACC/AHA) e brasileira (SBC) publicadas recentemente, preconizam que a anticoagulação oral deva ser instituída durante este período em pacientes com ritmo sinusal. Por outro lado, para pacientes com biopróteses e FA recomenda-se terapia com anticoagulante oral por tempo indefinido²².

As próteses mecânicas, por sua vez, apresentam durabilidade maior que as biológicas, mas exigem anticoagulação oral por toda a vida do paciente para prevenção de complicações tromboembólicas (trombose de prótese ou embolismo sistêmico)²². Estima-se que os fenômenos embólicos ocorram em 12% ao ano para as próteses mecânicas na posição aórtica, e em 22% na posição mitral na ausência da anticoagulação oral²³. Portanto, pacientes com próteses mecânicas,

independentemente do ritmo cardíaco, local do implante ou tipo de prótese implantada necessitam de prevenção antitrombótica^{16,19}.

Os AVK são os anticoagulantes orais de escolha para estes pacientes e a intensidade da anticoagulação depende do tipo de prótese implantada, da posição do implante e da presença de outros fatores de risco para tromboembolismo. Dados da literatura demonstram que a anticoagulação com um AVK é protetora, reduzindo a trombose valvar em 89% (OR 0,11 [IC 95% 0,07-0,2]) e os eventos tromboembólicos em 79% (OR 0,21 [IC 95% 0,16–0,27])¹⁹.

As diretrizes para o manejo dos pacientes com doença valvar da *European Society of Cardiology* (ESC) publicada em 2012 e da *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)* publicada em 2014 definiam como “FA valvar” pacientes com ritmo de fibrilação ou flutter atrial associados à estenose valvar mitral moderada ou grave, ou submetidos a reparo valvar (exemplos: plastia, comissurotomia, etc), ou implantes de próteses valvares mecânica ou biológica. Estas definições foram baseadas nos critérios de exclusão dos grandes estudos pivotais com DOAC em comparação com AVK. Os demais pacientes seriam classificados como FA não valvar^{24,25}.

Uma razão para excluir os pacientes com FA associada à presença de próteses, reparos valvares e estenose mitral moderada a grave dos ensaios clínicos com DOAC foi a possibilidade de que a patogênese do tromboembolismo possa ser substancialmente diferente daquela em outros pacientes com FA. De tal maneira que, a classificação da FA como “valvar” ou “não valvar” pode ser utilizada apenas para determinar um risco diferente de eventos tromboembólicos e a necessidade de uma estratégia antitrombótica específica²⁶.

Mais recentemente, a diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia para o manejo dos pacientes com FA publicada em 2020 desencoraja a utilização desta definição na prática clínica por causar confusão e recomenda que esta classificação deva ser abandonada¹.

1.2- Anticoagulantes orais: antagonistas da vitamina K

1.2.1- História

Em 1921, o veterinário Frank Schofield descobre que o gado ingerira trevo doce estragado e que este possuía um potente agente anticoagulante que seria o responsável pelo surto de hemorragia espontânea ocorrido no ano anterior no norte dos Estados Unidos. Em 1933, Karl Paul Link da universidade de Wisconsin isolou e caracterizou o agente hemorrágico do feno estragado, o dicumarol, e só em 1946 a *Wisconsin Alumni Research Foundation*, que patrocinou os estudos de Karl Link registra a patente da *Warfarin*²⁷.

Em 1951, iniciam-se os estudos com a varfarina como anticoagulante terapêutico após a tentativa fracassada de suicídio de um soldado americano utilizando um raticida contendo o anticoagulante. A ação anticoagulante foi revertida com a utilização de vitamina K como antídoto. Em 1954, o presidente americano Eisenhower utiliza o medicamento após sofrer um IAM. Finalmente, em 1978, foi descrito o mecanismo de ação da varfarina e sua interferência nos fatores de coagulação dependentes da vitamina K²⁷.

O AVK foi utilizado inicialmente na prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com próteses valvares mecânicas e no tratamento do tromboembolismo venoso (TEV)²⁸. Na década de 90 após diversos estudos com varfarina demonstrarem uma redução do risco de eventos tromboembólicos em média de 64% em pacientes com FA em comparação com placebo ou ácido acetilsalicílico (AAS) o fármaco começou a ser empregado neste grupo de pacientes²⁹.

Portanto, há aproximadamente 70 anos, os derivados cumarínicos, sobretudo varfarina e femprocumona, são utilizados no tratamento e prevenção de fenômenos tromboembólicos em pacientes com doenças valvares, FA e TEV³⁰.

1.2.2 Farmacologia

1.2.2.1 Mecanismo de ação

A vitamina K atua como um cofator para a carboxilação e ativação dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K (II, VII, IX e X)³¹. A carboxilação promove a ligação destes fatores com a superfície fosfolípídica do entodélio, acelerando a

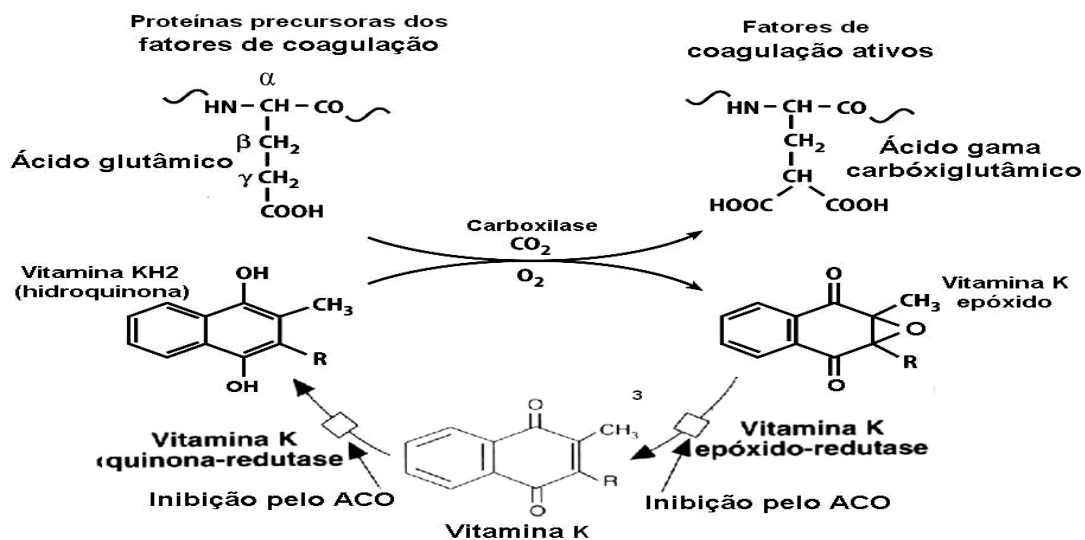
coagulação, e para que isto aconteça é utilizada a forma reduzida da vitamina K, hidroquinona^{32,33}.

Em condições fisiológicas, a vitamina K é absorvida sob a forma de quinona (Vitamina K₁), após a absorção é transformada em hidroquinona (vitamina KH₂) e em seguida convertida e armazenada como vitamina K epóxido. Para ser utilizada na ativação dos fatores de coagulação, a vitamina K epóxido deverá retornar para a forma de hidroquinona³⁴.

O AVK produz o efeito anticoagulante interferindo no ciclo de conversão da vitamina K, diminuindo a metabolização da hidroquinona ao bloquear as enzimas vitamina K quinona-redutase e vitamina K epóxido-redutase, e em consequência a liberação de fatores de coagulação ativos. (figura 1)³⁴.

Ao inibir este ciclo de conversão, o AVK induz a produção hepática de proteínas parcialmente descarboxiladas com redução da atividade coagulante³⁵.

Figura 1: Ciclo da vitamina K e sua inibição pelo anticoagulante oral



ACO:anticoagulante

A inibição do ciclo de conversão da vitamina K pelo AVK reduz a secreção dos fatores de coagulação (II, VII, IX e X) em 30 a 50% e a atividade biológica dos fatores secretados em 10 a 40%³⁰. Esse efeito anticoagulante não é imediato e depende do *clearance* dos fatores de coagulação. A vida média de cada um desses fatores está descrita na Tabela 5^{36,37}.

Tabela 5: Vida média dos fatores de coagulação

Fatores de coagulação	Vida Média (horas)
Fator VII	7
Fator IX	21 - 30
Fator X	27 - 42
Fator II (protrombina)	60 - 72
Proteína C	8
Proteína S	30

O efeito anticoagulante que ocorre nas primeiras 24 horas é devido à inibição do fator VII que tem uma vida média de 7 horas. Entretanto, o pico da atividade antitrombótica ocorre em 72 a 96 horas, com a diminuição do fator II (protrombina)³⁸. Desse modo, durante os primeiros dias de tratamento, o tempo de protrombina reflete principalmente a redução do fator VII e por esse motivo, nessa fase o paciente pode apresentar sangramento.

Por outro lado, o AVK também inibe a atividade das proteínas C e S, que são anticoagulantes naturais³⁹. Devido à depleção rápida do anticoagulante natural, a proteína C pode-se observar um potencial estado pró-trombótico⁴⁰.

1.2.2.2 Farmacocinética e farmacodinâmica

A varfarina sódica, um tipo de AVK, é constituída por uma mistura racêmica com quantidades aproximadamente iguais de dois isômeros opticamente ativos, as formas R e S. É rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, tem alta biodisponibilidade e atinge concentrações sanguíneas máximas após 90 minutos da administração oral⁴¹⁻⁴³. Apresenta meia-vida de 36 a 42 horas e circula ligada às proteínas plasmáticas (principalmente albumina), sendo armazenada no fígado, onde os dois isômeros são metabolizados por vias diferentes^{44,45}. A S-varfarina é

transformada no citocromo P450 em metabólitos inativos pela isoenzima CYP2C9, enquanto a R-varfarina é transformada pelas isoenzimas CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4. A inibição do metabolismo da S-varfarina é mais importante clinicamente porque este isômero é 5 vezes mais potente do que o R⁴⁵⁻⁴⁸.

A duração da ação da varfarina é de 2 a 5 dias e a relação entre dose e resposta anticoagulante é influenciada por fatores genéticos e ambientais. Dentre os fatores genéticos que influenciam o efeito de diferentes dosagens da varfarina temos os polimorfismos CYP2C9*2, CYP2C9*3 e diversas mutações no gene VKORC1. O complexo enzimático CYP2C9 (*cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9*) do citocromo P450 é o principal responsável pela biotransformação e subsequente eliminação da varfarina, por catalisar a depuração do isômero mais potente, a S-varfarina em seu metabólito inativo. O gene vitamina K epóxido-redutase complexo 1 (VKORC1), é responsável pela produção da enzima epóxido-redutase que participa da conversão cíclica da vitamina K. Estudos demonstram que a presença de um ou dois alelos de CYP2C9*2 ou CYP2C9*3 e mutações no gene VKORC1 incorrem no maior risco de hemorragia durante a terapia, com a necessidade de menor dose de varfarina para anticoagulação adequada e maior tempo para alcançar um RNI estável⁴⁹.

Dentre os fatores ambientais que interferem na variabilidade da resposta à varfarina, encontram-se as interações medicamentosas, imprecisões nos testes laboratoriais, abandono do paciente ao tratamento e falta de comunicação entre o médico e paciente³⁹.

Em relação às interações medicamentosas, a resposta anticoagulante à varfarina é influenciada por fatores farmacocinéticos, que afetam a absorção ou depuração metabólicos, e farmacodinâmicos, que alteram a resposta hemostática a determinadas concentrações do fármaco³⁹.

A femprocumona, outro tipo de AVK, é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal. Uma pequena fração é encontrada livre na circulação sanguínea em sua forma farmacologicamente ativa e aproximadamente 99% ligam-se às proteínas plasmáticas, principalmente albumina, o que lhe confere uma função de depósito. Devido a essa permanência prolongada ligada às proteínas plasmáticas no organismo, a eficácia plena só é atingida cerca de 4 a 6 dias após o início da medicação.

É metabolizada principalmente pelas isoenzimas CYP2C9 e CYP3A4 do citocromo P450. Cerca de 60% são hidroxilados no fígado, produzindo metabólitos praticamente inativos, o restante é eliminado na forma de seu composto original. A meia-vida plasmática é de aproximadamente 216 horas e seus metabólitos são eliminados por via renal (65%) e fecal (35%)^{30,50}.

A femprocumona foi comercializada no Brasil até agosto de 2018, mas por decisão da indústria farmacêutica sua produção foi descontinuada e houve a necessidade de substituição compulsória por varfarina para os pacientes que faziam uso do fármaco⁵¹.

1.2.3 Monitoramento do efeito anticoagulante

O uso do AVK representa um desafio na prática clínica diária devido a inúmeros fatores: janela terapêutica estreita, variabilidade significativa na dose-resposta interindividual, interações medicamentosa e dietética, necessidade de controles laboratoriais constantes e de suspensão para procedimentos cirúrgicos⁵². Em decorrência dessas características, pacientes em uso de AVK necessitam de avaliação laboratorial frequente para monitoramento do efeito anticoagulante e ajuste da dose⁵³.

O teste laboratorial mais comumente utilizado na mensuração do efeito anticoagulante do AVK é o tempo de protrombina (TP), porém seus resultados sofrem uma grande influência das tromboplastinas tissulares utilizadas como reagentes pelos laboratórios. Estas tromboplastinas variam consideravelmente em sensibilidade e resposta ao anticoagulante⁵⁴.

Em 1982, a Organização Mundial de Saúde (OMS) desenvolveu uma tromboplastina de referência internacional e recomendou que o TP deveria ser expresso como Relação Normalizada Internacional (RNI) para promover maior reprodutibilidade dos resultados entre os laboratórios⁵⁶.

A conversão do TP para o RNI é calculada por meio da seguinte fórmula⁵⁵:

$$\text{RNI} = \left[\frac{\text{TP paciente}}{\text{TP médio normal}} \right]^{\text{ISI}}$$

RNI = a razão entre o valor do TP em segundos obtido no plasma do paciente e o valor do TP de um lote de plasma obtido de indivíduos normais ou fornecido pelo próprio fabricante da tromboplastina; ISI = índice de sensibilidade internacional da tromboplastina.

Por definição, a tromboplastina da OMS tem ISI = 1. Quanto mais próximo de um, mais responsivo é o reagente e mais próximo o RNI estará do tempo de protrombina obtido. Quanto mais sensível o reagente, menor é o valor do ISI. A recomendação das entidades *College of American Pathologists (CAP)*, *American College of Chest Physicians (ACCP)* e *American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC)* é de que os laboratórios utilizem reagentes com ISI entre 0,9 e 1,7⁵⁶.

1.2.3.1 Faixa terapêutica preconizada

A efetividade e a segurança do AVK dependem principalmente da manutenção do RNI em faixa terapêutica segura para evitar eventos tromboembólicos e hemorrágicos⁵⁵.

A faixa terapêutica preconizada pelas diretrizes nacionais e internacionais para pacientes com FA não valvar em uso de AVK é de RNI entre 2,0 e 3,0 (Grau de recomendação I, nível de evidência B)^{1,9}.

Para pacientes com FA associada à doença valvar, a atualização da diretriz brasileira de doença valvar publicada em 2020, recomenda que para pacientes com FA e valvopatia nativa: doença valvar aórtica, tricúspide ou insuficiência mitral com escore CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 para homens e ≥ 3 para mulheres a anticoagulação pode ser feita com AVKs, neste caso varfarina, que permanece como único representante desta classe atualmente no Brasil, e a faixa terapêutica de RNI deve ser mantida entre 2,0 e 3,0 (Grau de recomendação I, nível de evidência B) e para a diretriz americana deve-se manter o alvo em 2,5 (Grau de recomendação I, nível de evidência B)^{18,19}.

Em pacientes com estenose mitral moderada a grave e FA o anticoagulante oral indicado até o momento é a varfarina, segundo a diretriz brasileira de doença valvar, e deve-se manter o RNI entre 2,0 e 3,0 (Classe de recomendação I, nível de evidência B)¹⁶. A atualização da Diretriz americana do *AHA/ACC* publicada em 2020 recomenda a mesma indicação de anticoagulação com AVK com alvo terapêutico de RNI em 2,5 (Classe de recomendação I, nível de evidência C-LD)¹⁹.

Em pacientes com biopróteses, as diretrizes de valvopatias recomendam o uso de AVK durante os primeiros 90 a 180 dias após a cirurgia para pacientes com risco baixo para sangramento, mantendo RNI entre 2,0 e 3,0 para a diretriz brasileira (grau de recomendação I, nível de evidência B) e alvo de 2,5 para a diretriz americana (grau de recomendação 2a, nível de evidência B-NR). Após o término desse período, em

pacientes com FA preconiza-se a manutenção do AVK e para pacientes em ritmo sinusal manutenção de ácido acetilsalicílico (AAS)^{16,19}

Para portadores de próteses valvares mecânicas na posição mitral o RNI deve permanecer entre 2,5 e 3,5 para a diretriz brasileira (classe I, nível de evidência B) e alvo de 3,0 para a diretriz americana (classe I, nível de evidência B-NR)^{16,19}.

Em pacientes com próteses mecânicas em posição aórtica, o RNI pode ser mantido entre 2,0 e 3,0 para próteses de última geração (duplo-disco e disco único) na ausência de fatores de risco para tromboembolismo (presença de outra prótese mecânica, FA, trombos intracardíacos, evento tromboembólico prévio, disfunção ventricular e estados de hipercoagulabilidade) com classe de recomendação I e nível de evidência B para a diretriz brasileira e alvo de 2,5 para a diretriz americana (grau de recomendação I, nível de evidência B-NR), pois as próteses mecânicas em posição aórtica são menos trombogênicas, por se tratar de local de alto fluxo e pressão, reduzindo a deposição de fibrina nos folhetos protéticos. No entanto, para próteses aórticas mais antigas (ex:bola-gaiola) ou com risco aumentado de tromboembolismo o RNI deve ser mantido entre 2,5 e 3,5 (classe de recomendação I, nível de evidência B) para a diretriz brasileira e alvo de 3,0 para a diretriz americana (classe de recomendação I, nível de evidência B-NR)^{16,19}.

1.2.3.2 Fatores associados a níveis de RNI fora da faixa terapêutica

Embora a terapia com AVK seja altamente efetiva na redução de AVE, está associada com um aumento do risco de eventos tromboembólicos e hemorrágicos, principalmente nos pacientes que se mantêm fora do alvo preconizado. Diversas condições influenciam o tempo na faixa terapêutica (TFT), *time in therapeutic range* (TTR) termo em inglês, fatores relacionados ao fármaco, tais como: farmacodinâmica e farmacocinética imprevisíveis, janela terapêutica estreita, inúmeras interações medicamentosas, necessidade de monitoração laboratorial e ajustes frequentes de doses⁵⁷.

Além desses, aspectos relacionados ao paciente tais como: adesão ao tratamento prescrito, doenças intercorrentes, estilo de vida, dieta, ingestão de álcool, nível de escolaridade, classe econômica, déficit cognitivo e polifarmácia⁵⁸.

O TFT pode ser avaliado em porcentagem ou pelo método de Rosendaal, que preconiza a utilização de fórmula matemática para calcular os valores específicos de

RNI ao longo do tempo em cada indivíduo, incorporando a frequência das medições e seus valores reais, assumindo que as mudanças entre as medidas consecutivas do RNI são lineares ao longo do tempo⁵⁹. Este método é o mais utilizado nos ensaios clínicos observacionais e randomizados em pacientes em uso de AVK.

A qualidade da anticoagulação oral com AVK é fundamental para a redução de eventos clínicos, sendo um TFT $\geq 65\%$ comumente aceito como a definição da estabilidade do RNI⁶⁰.

Uma maneira de diferenciar os pacientes que se beneficiariam com o uso de AVK em detrimento do DOAC pode ser realizada por meio do escore SAME-TT₂R₂ (Tabela 6). Este escore analisa variáveis que podem identificar pacientes com FA que atingiriam o TFT adequado em uso de AVK (pontuação 0-1), bem como, os que necessitariam de intervenções adicionais para conseguir um TFT adequado (pontuação ≥ 2), sendo estes possíveis candidatos para o uso do DOAC⁶¹.

As variáveis que fazem parte do escore SAME-TT₂R₂ são: sexo feminino (1 ponto), idade < 60 anos (1 ponto), presença de mais de 2 comorbidades (1 ponto), uso de amiodarona (1 ponto), tabagismo nos últimos 2 anos (2 pontos) e raça não branca (2 pontos). A soma do escore SAME-TT₂R₂ varia de 0-8 pontos (Tabela 6). Foram consideradas como comorbidades: AVE prévio, DM, DAC ou DAP, insuficiências hepática, cardíaca ou renal, doença pulmonar e HAS⁶¹.

Tabela 6 – Escore SAME-TT₂R₂

Fatores de Risco		Escore
S	Sexo feminino	1
A	Idade < 60 anos	1
ME	História Médica (> 2 comorbidades*)	1
T	Tratamento com amiodarona	1
T 2	Tabagismo (vigente ou interrompido até 2 anos)	2
R 2	Raça não branca	2

*AVC prévio, diabetes, doença arterial periférica ou coronariana, insuficiência hepática, cardíaca ou renal, doença pulmonar e hipertensão arterial.

Modificado de Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT₂R₂ score. Chest. 2013 Nov;144(5):1555-1566⁶¹.

1.3 Anticoagulação oral e sangramento

A terapia com AVK é altamente eficaz na redução do tromboembolismo, mas está associada com risco aumentado de sangramento e o principal fator preditivo dessa complicação é o nível de anticoagulação. O risco aumenta substancialmente com valor de RNI >4 ^{62,63}. Outros fatores que predispõem ao sangramento incluem: doenças associadas, uso de fármacos que interferem com a hemostasia, falta de adesão ao tratamento, HAS não controlada, monitoração inadequada, sangramento gastrointestinal prévio e tempo de terapia⁶⁴.

Ao iniciar a terapia antitrombótica, o risco potencial de sangramento deve ser avaliado. Fatores de risco de sangramento foram utilizados para formular vários escores de risco de sangramento, tais como ATRIA, ORBIT, HEMORR₂HAGES, ABC e HAS-BLED⁶⁵.

Os escores HEMORR₂HAGES, ORBIT e ATRIA não consideram o cálculo do TFT nas pontuações e, por este motivo, teriam um desempenho subótimo em comparação com o escore HAS-BLED para pacientes em uso de AVK⁶⁶. Um outro estudo demonstrou não haver vantagem a longo prazo do escore ABC sobre o escore HAS-BLED, sendo este último, melhor na identificação de pacientes com baixo risco de sangramento⁶⁷. Em revisão sistemática de 38 estudos o escore HAS-BLED apresentou melhor evidência para prever o risco de sangramento. Portanto, permanece como o mais utilizado na prática clínica por ser mais fácil e prático⁶⁸.

Os fatores de risco avaliados no escore HAS-BLED são os seguintes: pressão arterial sistólica >160 mmHg; função renal alterada (diálise, transplante renal ou creatinina sérica $\geq 2,26$ mg/dL) e/ou função hepática alterada (cirrose, bilirrubina > 2 vezes o limite superior da normalidade em associação com ALT ou AST > 3 vezes o valor normal); histórico de AIT ou AVE, especialmente se profundo/lacunar; histórico de sangramento maior, anemia (hemoglobina sérica <13 g/dL em homens ou <12 g/dL em mulheres ou predisposição a sangramentos; RNI instável, ou seja, TFT $<60\%$; idade ≥ 65 anos; uso de antiplaquetários (AAS ou clopidogrel) e consumo de oito ou mais doses de bebidas alcoólicas por semana (Tabela 7)⁶⁹.

Escore ≥ 3 indica risco individual aumentado para a ocorrência de sangramento, não contraindica a terapia com anticoagulante, mas sugere acompanhamento do paciente com maior frequência e cuidado, e aconselhamento sobre melhor controle dos fatores de risco modificáveis, tais como, HAS e consumo de álcool (Tabela 7)¹.

A detecção de situações em que há risco elevado de sangramento também é importante para a escolha da terapia antitrombótica, como por exemplo após intervenção coronária percutânea com o implante de stents em pacientes com FA. Neste cenário, há a necessidade de terapia antiagregante plaquetária associada ao anticoagulante, aumentando desta maneira o risco de sangramento¹.

Tabela 7- Escore de risco para sangramento HAS-BLED

Característica Clínica	Escore
Hipertensão arterial	1
Função renal e hepática anormal	1 + 1
Acidente vascular cerebral prévio	1
Sangramento prévio	1
Variação do RNI (TFT<60%)	1
Idade ≥ 65 anos	1
Fármacos ou álcool	1 + 1
	Máximo 9

TTR: tempo na faixa terapêutica.

Hipertensão arterial: pressão arterial sistólica >160 mmHg; Função renal alterada: diálise, transplante renal ou creatinina sérica ≥ 2,26mg/dL ou função hepática alterada: cirrose, bilirrubina > 2 vezes o limite superior da normalidade em associação com TGO ou TGP > 3 vezes o valor normal; AVE prévio, especialmente se profundo/ lacunar; História prévia de sangramento, anemia ou predisposição a sangramentos; RNI instável ou período prolongado fora da faixa terapêutica (TTR) < 60%; Idade maior ou igual a 65 anos; Uso de medicações antiplaquetárias (AAS ou clopidogrel), corticóides e antiinflamatórios não esteroidais; consumo de oito ou mais doses de bebidas alcoólicas por semana.

Modificado de Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010 Nov;138(5):1093-100⁶⁹.

O sangramento maior tem sido utilizado como um desfecho primário para a avaliação da segurança em diversos ensaios clínicos com antitrombóticos. No entanto, existe heterogeneidade na definição de sangramento usada nos diversos estudos e, como resposta, um subcomitê formado por ISTH/SSC (*International Society on Thrombosis and Haemostasis and Scientific and Standardization Committee*) propôs uma ferramenta de avaliação para padronizar o relato de sinais e sintomas de sangramento em populações pediátricas e adultas e classificou em sangramento maior, menor, e menor clinicamente relevante⁷⁰.

1.4 Racionalidade

A dificuldade no manejo do AVK em decorrência dos diversos fatores que interferem no seu desempenho influenciou o desenvolvimento de novos anticoagulantes orais. Estes fármacos trouxeram uma nova perspectiva para o tratamento de pacientes com FA, por não necessitarem de monitoramento do efeito anticoagulante e apresentarem poucas interações medicamentosas⁷¹.

No entanto, o uso de AVK ainda é uma estratégia recomendada em termos de saúde pública no Brasil, conforme relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) do Sistema Único de Saúde (SUS) de 2016, uma vez que é um medicamento de baixo custo, de efetividade e efeitos colaterais bem estabelecidos e com bom perfil de segurança⁷².

A experiência com o manejo dos AVKs do Setor de Anticoagulação Oral do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia data da década de sessenta. Inicialmente, realizava-se o atendimento dos pacientes após o implante de próteses valvares mecânicas. Posteriormente, todos os pacientes que faziam uso de AVKs na Instituição foram absorvidos pelo Setor. Atualmente, são atendidos aproximadamente 4.000 pacientes por mês, tornando este, um dos maiores centros de anticoagulação oral do mundo.

Portanto, como os DOACs não foram incorporados como terapia antitrombótica na prevenção de tromboembolismo no SUS no Brasil e a maioria dos nossos pacientes não apresentam condições financeiras para absorver o custo destes fármacos, de tal maneira que permanecem em uso de AVK. Este estudo pretende avaliar a eficácia e segurança do AVK em pacientes com FA valvar e não valvar, identificar preditores independentes para a ocorrência dos desfechos clínicos, correlacionar a ocorrência destes desfechos com os escores de risco para tromboembolismo (CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc) e sangramento (HAS-BLED) e, observar o impacto do nível do TFT na ocorrência destes desfechos.

2 OBJETIVOS

2.1 Primário

2.1.1 Avaliar a eficácia e segurança dos antagonistas da vitamina K em pacientes com fibrilação ou flutter atrial valvar e não valvar.

2.2 - Secundários

2.2.1 Identificar preditores independentes dos desfechos de eficácia e segurança nos pacientes com fibrilação ou flutter atrial valvar e não valvar em uso crônico de AVK.

2.2.2 Descrever a ocorrência dos desfechos clínicos na população com fibrilação ou flutter atrial valvar e não valvar em uso crônico de AVK, de acordo com as categorias de risco avaliadas pelos escores de CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc e HAS-BLED.

2.2.3 Avaliar o impacto do tempo na faixa terapêutica na ocorrência dos desfechos clínicos nos pacientes em uso crônico de AVK.

3 MÉTODOS

3.1 Casuística

3.1.1 Planejamento do estudo

Estudo observacional, coorte prospectivo em pacientes com fibrilação ou flutter atrial em uso de AVK há mais de 12 meses.

3.1.2 Local do Estudo

O estudo foi realizado no Setor de Anticoagulação Oral, na Seção Clínica de Valvopatias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), São Paulo, SP.

3.1.3 Duração do Estudo

A inclusão dos pacientes ocorreu no período de julho de 2017 a julho de 2018. O seguimento dos pacientes foi realizado entre julho de 2017 a agosto de 2019 para a coleta dos valores de RNI e avaliação da ocorrência de desfechos clínicos.

3.1.4 Aspectos Éticos

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia sob o número CAAE: 68007417.5.40.5462. Todos os participantes leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) antes da inclusão (APÊNDICE A).

3.2 Elegibilidade

3.2.1 Critérios de inclusão

- Pacientes com fibrilação ou flutter atrial valvar (portadores de próteses mecânicas ou biológicas, submetidos a reparo valvar prévio ou com estenose mitral moderada ou grave) em uso de AVK (varfarina ou femprocumona) há mais de 12 meses;
- Pacientes com fibrilação ou flutter atrial não valvar (sem valvopatias ou com valvopatias nativas aórtica, tricúspide ou mitral com exceção da estenose mitral moderada ou grave) em uso de AVK (varfarina ou femprocumona) há mais de 12 meses;
- Idade \geq 18 anos;

3.2.2 Critério de exclusão

- Gravidez.

3.3 Definições e parâmetros avaliados:

3.3.1 Fibrilação atrial

Arritmia supraventricular, caracterizada ao eletrocardiograma por ausência de distinção de ondas “P”, presença de pequenas ondas atriais com morfologia variável, complexos “QRS” irregulares e estreitos na maioria dos casos e com duração prolongada na presença de bloqueios de ramo ou condução aberrante.

3.3.1.1 Classificação temporal da fibrilação atrial

Utilizou-se a classificação temporal segundo a diretriz de fibrilação atrial da Sociedade Brasileira de Cardiologia⁴:

1-Paroxística: episódios de FA que apresentam término espontâneo, normalmente com duração menor que uma semana e frequentemente menor que 24 horas.

2-Persistente: episódios de FA com duração maior que 7 dias (curta duração) ou maior que 1 ano (longa duração) e que necessitam ser revertidos química ou eletricamente para retornar ao ritmo sinusal.

3-Permanente: episódios de FA onde as cardioversões elétrica ou química falharam ou optou-se por não reversão da arritmia.

3.3.2 Flutter atrial

Definido como uma taquiarritmia supraventricular caracterizada por ondas “F” em serrilhado de serrote, sem intervalo isoelétrico, podendo ter RR regular no flutter típico, mais frequente, ou RR irregular na presença de bloqueio atrioventricular variável. No caso de integridade do nó atrioventricular há uma condução 2:1, a frequência atrial varia de 240 a 320 e a ventricular de 120 a 160. Por outro lado, quando há um bloqueio atrioventricular variável, em geral, a frequência atrial encontra-se em torno de 300 bpm e a ventricular dependerá do bloqueio¹.

3.3.3 Fibrilação/flutter atrial não valvar

A definição foi realizada de acordo com as diretrizes de fibrilação atrial vigentes no período da inclusão dos pacientes no estudo, (AHA/ACC publicada em 2014 e Guia de uso dos DOACs do *European Heart Rhythm Association* [(EHRA)] publicado em

2018). Foram considerados pacientes com FA não valvar os que apresentavam exames de eletrocardiograma ou Holter de 24 horas com ritmos de fibrilação ou flutter atrial que não tinham doença valvar ou que possuíam as seguintes valvopatias nativas: estenose ou insuficiência aórtica, insuficiência tricúspide, insuficiência mitral ou estenose mitral leve^{9,73}.

3.3.4 Fibrilação/flutter atrial valvar

Pacientes com eletrocardiograma ou Holter de 24 horas com ritmos de fibrilação ou flutter atrial e presença de estenose valvar mitral moderada ou grave, próteses valvares mecânicas ou biológicas ou que tenham sido submetidos a procedimento de reparo valvar, de acordo com as diretrizes para o manejo dos pacientes com doença valvar vigentes no período da realização do estudo: *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)* publicada em 2014 e guia do uso dos DOACs do *European Heart Rhythm Association (EHRA)* publicado em 2018^{9,73}.

3.3.5 Avaliação do tempo na faixa terapêutica

O TFT pode ser avaliado por meio de porcentagens ou método de Rosendaal. Este método preconiza o uso de fórmula matemática que avalia os valores de RNI ao longo do tempo para cada indivíduo, incorporando a frequência das medições e seus valores reais, assumindo que as mudanças entre as aferições consecutivas são lineares ao longo do tempo.

O método de Rosendaal⁵² foi aplicado isoladamente para cada paciente da pesquisa, com cálculos baseados nos valores de RNI coletados consecutivamente nas consultas no Setor de Anticoagulação Oral, como segue no exemplo a seguir:

Fórmula matemática para predizer RNI no intervalo das medidas:

$$\text{RNI } x = \frac{(\text{RNI posterior} - \text{RNI prévio})}{(\text{Data posterior} - \text{Data prévia})} \cdot (\text{Data } x - \text{Data prévia}) + \text{RNI prévio}$$

(Data prévia < Data x < Data posterior)

Exemplo: O paciente tem leitura de RNI de 2,4 no dia 1º de outubro e depois a leitura de 3,2 no dia 17 de outubro. Assumindo que o paciente se move gradualmente para uma leitura de 3,2 durante o período de 16 dias entre 1º e 17 de outubro, então

podemos estimar que o paciente estava dentro do intervalo terapêutico de RNI (2,0-3,0) durante a maior parte desse período de tempo.

Para calcular o valor do TFT:

1. Calcula-se a quantia do turno total (2,4 a 3,2 = 0,8 aumento) que está dentro do intervalo terapêutico (0,6 do deslocamento está dentro do intervalo, $[3,0 - 2,4 = 0,6]$);
2. Calcula-se o percentual do deslocamento total dentro do intervalo terapêutico ($0,6 / 0,8 = 75\%$);
3. Estima-se o número de dias desde a última visita que estava dentro do intervalo ($75\% \times 16$ dias desde a última visita = $0,75 \times 16 = 12$ dias dentro do intervalo, 4 dias fora do intervalo). Encontra-se a porcentagem desse período de tempo que é de 75% e de 12 dias no intervalo.
4. E finalmente, adiciona-se o total de dias no intervalo para cada período de tempo e divide-se pelo total de dias terapêuticos.

Este cálculo foi realizado automaticamente para cada paciente por meio de fórmula matemática incluída no programa informatizado do Setor de Anticoagulação Oral da Instituição.

3.3.6 Características sociodemográficas

Foram obtidas informações sobre:

- Idade;
- Sexo;
- Nível de escolaridade;
- Renda familiar mensal;
- Alcoolismo;
- Tabagismo vigente ou interrompido.

3.3.7 Parâmetros clínicos

Foram avaliados os seguintes itens:

- Indicação do uso do anticoagulante oral;
- Tipo de fibrilação/flutter atrial;
- Tempo na faixa terapêutica utilizando o método de Rosendaal;
- Escores de risco para tromboembolismo CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc;
- Escore SAME-TT₂R₂;
- Escore de risco para sangramento HAS-BLED;
- Causas de suspensão de seguimento da anticoagulação no IDPC: seguimento da anticoagulação na cidade de origem do paciente ou na saúde privada, troca por DOAC para ensaio clínico ou decisão do médico particular, presença de ritmo sinusal e questões financeiras;
- Presença de comorbidades (HAS, DM, miocardiopatia, tromboembolismo prévio, dislipidemia, DAC, neoplasia, doença pulmonar e DAP);
- Presença e classificação de doenças valvares;
- Polifarmácia (uso de 5 ou mais fármacos concomitantemente);
- Utilização de antiagregantes plaquetários;
- Sangramento prévio foi definido como a ocorrência de sangramento maior (classificação da ISTH) ocorrido antes da inclusão no estudo;

3.3.8 Parâmetros laboratoriais

Foram avaliados as seguintes variáveis:

- Avaliação da função renal com a medida da creatinina sérica e cálculo do *clearance* de creatinina (fórmula desenvolvida pela *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* [CKD-EPI]);
- Avaliação de lesão hepática com a dosagem das enzimas aspartato transaminase (AST), alanina transaminase (ALT), bilirrubinas total e frações;

Para o cálculo do escore HAS-BLED foi considerada labilidade do RNI quando o TFT esteve menor que 60%.

As variáveis qualitativas e suas respectivas definições estão representadas na tabela 8.

Tabela 8- Definições das variáveis qualitativas

Variável	Definição
Hipertensão arterial sistêmica*	<p>-Presença de níveis sustentados de PAS \geq 140mmHg ou PAD \geq 90mmHg avaliadas por medições repetidas em duas ou mais ocasiões no consultório e/ou confirmadas por medições fora do consultório (MAPA ou MRPA), excetuando-se aqueles pacientes que já apresentem lesão de órgão alvo detectada;</p> <p>-Pacientes em uso de anti-hipertensivos.</p>
Diabetes Mellitus**	<p>-Hiperglicemia detectada por duas medidas avaliadas em tempos diferentes ou por dois exames laboratoriais diferentes. Exames laboratoriais:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Glicemia de jejum $>$126mg/dL; -Hemoglobina glicada \geq 6,5%; -Glicemia após 2 horas de teste oral de tolerância à glicose com 75g de glicose $>$200mg/dL; <p>-Pacientes em uso de antidiabéticos orais ou parenterais.</p>
Dislipidemia***	<p>-Hipercolesterolemia isolada: aumento isolado do LDL-c (LDL-c \geq 160 mg/dL);</p> <p>-Hipertrigliceridemia isolada: aumento isolado dos triglicérides (TG \geq 150 mg/dL ou \geq 175 mg/dL, se a amostra for obtida sem jejum);</p> <p>-Hiperlipidemia mista: aumento do LDL-c (LDL-c \geq 160 mg/dL) e dos TG (TG \geq 150 mg/dL ou \geq 175 mg/dL, se a amostra for obtida sem jejum);</p> <p>-HDL-c baixo: redução do HDL-c (homens $<$ 40 mg/dL e mulheres $<$ 50 mg/dL) isolada ou em associação ao aumento de LDL-c ou de TG;</p> <p>-Paciente em uso de hipolipemiente oral ou parenteral.</p>
Insuficiência cardíaca****	<p>Presença de um ou mais dos seguintes dados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - De acordo com a gravidade dos sintomas: Classe funcional de acordo com a NYHA (grau de tolerância ao exercício): <ul style="list-style-type: none"> -Classe II: Presença de sintomas leves e limitações em atividades rotineiras. Confortáveis no repouso, com dispnéia aos esforços habituais; 4 a 6 METs na ergometria; -Classe III: Com limitação importante na atividade física, quando as atividades menores que as rotineiras produzem sintomas. Confortáveis somente em repouso (dispnéia a esforços menores que os habituais); 2- 4 METs na ergometria; -Classe IV: Limitações severas; Sintomas presentes mesmo em repouso; não tolera a realização de ergometria. - De acordo com a evolução da doença: foram consideradas as classes: <ul style="list-style-type: none"> - C- Doença estrutural cardíaca presente. Sintomas prévios ou atuais de IC; - D- IC refratária ao tratamento clínico. - De acordo com a fração de ejeção ao ecocardiograma: <ul style="list-style-type: none"> - Com fração de ejeção preservada \geq 50%; - Com fração de ejeção intermediária 40 a 49%; - Com fração de ejeção reduzida $<$ 40%.
Doença arterial coronária*****	<p>-Presença de doença aterosclerótica coronária diagnosticada por meio da visualização direta e anatômica da lesão coronariana pela cinecoronariografia ou angiotomografia das coronárias e/ou na detecção dos efeitos funcionais da obstrução coronariana, por meio de estudos não invasivos;</p> <p>-Diagnóstico de infarto do miocárdio prévio;</p> <p>-Revascularização miocárdica prévia com intervenção coronariana por via percutânea ou cirúrgica.</p>

Tabela 8- Definições das variáveis qualitativas (continuação)

Variável	Definição
Doença vascular periférica[#]	-Presença de doença aterosclerótica, vasculite ou dissecção em qualquer sítio arterial; -Diagnóstico realizado por meio de ultrassom com doppler, angiotomografia, angiorressonância ou arteriografia.
Tabagismo	-Tabagismo vigente: uso regular de tabaco; -Tabagismo interrompido: uso prévio de tabaco (o período de interrupção foi avaliado em meses).
Consumo exagerado de álcool^{&-}	- Considera-se, de acordo com o Instituto Nacional sobre o abuso de álcool e alcoolismo, o consumo de 8 ou mais doses semanais de álcool (uma dose corresponde a quantidade de 14 gramas de álcool puro, o que equivale em média a 355ml de cerveja, 150ml de vinho ou 45ml de destilados).

*De acordo com Malachias MVB, Souza WKSB, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Arq Bras Cardiol 2016; 107(3Supl.3):1-83⁷⁴.

**De acordo com Oliveira JEP, Montenegro Júnior RM, Vencio, S (Orgs.). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. São Paulo: Clannad, 2017. 398p.⁷⁵

***De acordo com Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A, et al. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. Arq Bras Cardiol 2017; 109(2Supl.1):1-76⁷⁶.

**** De acordo com Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Arq Bras Cardiol. 2018 Sep;111(3):436-539⁷⁷.

***** De acordo com Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, et al. Diretriz de doença coronária estável. Arq Bras Cardiol 2014; 103(2Supl.2): 1-59⁷⁸.

- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases. Eur Heart J. 2018 Mar 1;39(9):763-816⁷⁹.

&- National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Entendendo o transtorno de uso de álcool. https://www.niaaa.nih.gov/sites/default/files/publications/Alcohol-Use-Disorder_Portuguese.pdf⁸⁰.

3.3.9 Avaliação da função renal

Para a avaliação da função renal foram verificados os níveis de creatinina plasmática aferidos na consulta ambulatorial que precedeu a inclusão do paciente na pesquisa e efetuada uma estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG) por meio da fórmula de CKD-EPI, que é a mais indicada por apresentar melhor desempenho e previsão de desfechos adversos⁸¹.

Fórmula CKD-EPI: $TFG = 141 \times \min(SCR/k, 1) \times \max(SCR/k, 1)^{-1,209} \times 0,993$
Idade $\times 1,018$ [se mulher] $\times 1,159$ [negro].

Onde: SCR corresponde a creatinina sérica (mg/dL), k é de 0,7 e 0,9 para mulheres e homens respectivamente, a é -0,329 e -0,411 para mulheres e homens respectivamente, min indica o mínimo de SCR/k ou 1, e max indica o máximo de SCR/k ou 1.

Como definição de doença renal crônica consideramos a redução da taxa de filtração glomerular (TFG) abaixo de 60 mL/min/1,73m² ou danos nos rins (anormalidades estruturais ou funcionais com excessão da diminuição da TFG por mais de três meses). Utilizamos a classificação da função renal de acordo com as diretrizes de doença renal crônica (Tabela 9)⁸¹

Tabela 9 - Classificação da função renal

Estágios de função renal	Clearance de creatinina
Normal ou alta	≥ 90mL/min/1,73m ²
Disfunção Grau II (leve)	60 a 89mL/min/1,73m ²
Disfunção Grau IIIa (leve-moderada)	45 a 59 mL/min/1,73m ²
Disfunção Grau IIIb (moderada-grave)	30 a 44 mL/min/1,73m ²
Disfunção Grau IV (grave)	15 a 29mL/min/1,73m ²
Disfunção Grau V (terminal)	<15mL/min/1,73m ²

Modificado de National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266⁸².

3.3.10 Avaliação da função hepática

Para o cálculo do escore HAS-BLED foi considerada como função hepática anormal a presença de cirrose hepática diagnosticada por exame clínico, laboratorial, endoscópico, métodos de imagem ou biópsia hepática. Foram considerados ainda presença de níveis anormais de transaminases acima de três vezes o valor considerado normal pelo laboratório da instituição, ou seja, 40U/L para ALT e de 56U/L AST. Avaliamos ainda os níveis de bilirrubinas total e frações e gama-GT, quando presentes nos prontuários.

3.3.11 Dados ecocardiográficos

Foram avaliados os dados dos últimos ecocardiogramas transtorácicos realizados nos pacientes. Registrados os valores da função sistólica do ventrículo

esquerdo por meio do cálculo da fração de ejeção, preferencialmente pelo método de Simpson, e na ausência deste, foi considerado o resultado pelo método de Teicholz. Dados adicionais que foram analisados incluíram: dimensões do átrio esquerdo (diâmetro e volume indexado) e presença de trombo ou contraste espontâneo no interior das cavidades cardíacas.

3.3.12 Classificação de sangramento

Para definição de sangramento foram utilizadas as recomendações do subcomitê da ISTH/SSC (*International Society on Thrombosis and Haemostasis and Scientific and Standardization Committee*). Para cada descrição específica de sangramento, uma pontuação de 1 ou mais é classificada como significativa. As pontuações e descrições dos sinais e sintomas de sangramento encontram-se no anexo A.

3.3.12.1 Classificação de sangramento em pacientes não cirúrgicos:

1- Sangramento maior:

- a) Sangramento fatal;
- b) Sangramento sintomático em área crítica ou órgão, como intracraniana, intraespinhal, intra-ocular, retroperitoneal, intra-articular ou pericárdica, ou intramuscular com síndrome compartimental;
- c) Sangramento causando uma queda no nível de hemoglobina de 2 g / dL ou mais, ou levando à transfusão de duas ou mais unidades de sangue total ou concentrado de hemáceas.

2- Sangramento menor (são todas as hemorragias não principais):

Sangramento Menor Clinicamente Relevante que é definido como um sangramento agudo ou subagudo clinicamente evidente que não atende aos critérios para uma hemorragia grave, mas desencadeia uma resposta clínica, na medida em que leva a pelo menos um dos seguintes procedimentos:

- Internação hospitalar por sangramento, ou
- Médico orientou o tratamento médico ou cirúrgico para sangramento, ou
- Ateração na terapêutica antitrombótica (incluindo interrupção ou descontinuação do medicamento do estudo).

3.4 Desfechos do estudo

3.4.1 Desfechos primários

3.4.1.1 Desfecho de eficácia

- Composto por morte cardiovascular e eventos tromboembólicos: morte cardiovascular (quando a causa básica da morte foi cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca, doença cerebrovascular, doença arterial periférica ou aneurisma da aorta); acidente vascular encefálico isquêmico (acidente vascular encefálico de origem tromboembólica ou aterosclerótica e ataque isquêmico transitório); eventos tromboembólicos sistêmicos não relacionados ao sistema nervoso central; trombose valvar e tromboembolismo venoso.

3.4.1.2 Desfecho de segurança

- Composto de sangramento maior não-fatal e/ou sangramento clinicamente relevante.

3.4.1.3 Desfecho composto de eficácia e segurança

- Composto por morte cardiovascular ou eventos tromboembólicos (acidente vascular encefálico isquêmico, ataque isquêmico transitório, embolia sistêmica não relacionada ao sistema nervoso central, trombose valvar e tromboembolismo venoso) ou sangramento maior e/ou clinicamente relevante.

3.4.2 Desfechos secundários

- Mortalidade cardiovascular e total;
- Eventos tromboembólicos sistêmicos (embolismo sistêmico com exceção do acidente vascular cerebral), acidente vascular encefálico isquêmico (acidente vascular encefálico de origem tromboembólica ou aterosclerótica e ataque isquêmico transitório), trombose valvar ou tromboembolismo venoso.
- Sangramentos maior, clinicamente relevante e total.

3.5 Procedimentos

Após confirmação dos critérios de inclusão, ausência de critério de exclusão e assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido, os pacientes foram submetidos a um questionário (APÊNDICE B) para preenchimento de dados sociodemográficos e clínicos.

Os dados clínicos foram complementados com pesquisa nos prontuários eletrônico e físico.

O tratamento com AVK foi mantido de acordo com a dose selecionada após resultado do TP em RNI, para cada paciente de acordo com as metas de faixa terapêutica: próteses mecânicas com FA (RNI=2,5-3,5) e demais indicações de anticoagulação (RNI=2,0-3,0). O atendimento aos pacientes foi realizado por membros do corpo clínico da Seção Clínica de Valvopatias e por médicos residentes do segundo ano de Cardiologia do IDPC.

As dosagens do tempo de protrombina dos pacientes foram realizadas mensalmente quando dentro da faixa terapêutica, e coletas extras foram feitas sempre que se fizeram necessárias para ajuste da dose do anticoagulante como, por exemplo, ocorrência de sangramentos, após o início de medicações concomitantes com risco de interação com o AVK ou antes de procedimentos invasivos para a realização de “terapia ponte” com heparina de acordo com protocolo do Setor.

A ocorrência de óbitos, eventos tromboembólicos ou hemorrágicos e as causas de valores de RNI fora da faixa terapêutica foram investigadas durante as consultas e em dados dos prontuários eletrônicos e físicos.

As causas de óbitos foram adjudicadas por um observador independente e experiente em comitês internacionais de adjudicação de eventos clínicos, com base nos dados relatados nos prontuários médicos quando o óbito ocorreu no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, ou por meio da história obtida com familiares, e informações descritas nos atestados de óbito.

Para aqueles que não compareciam às consultas médicas foram realizados contatos telefônicos, envios de telegrama, pesquisas na receita federal, postos de saúde e em sites da internet para a tentativa de localização.

3.6 Considerações estatísticas

3.6.1 Cálculo do tamanho e seleção da amostra

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado após análises de estudos publicados com AVK. Estes estudos consideravam o tempo na faixa terapêutica $\geq 65\%$ como uma anticoagulação adequada.

Para avaliar a eficácia e segurança da anticoagulação oral com antagonista da vitamina K, utilizando estimativa de erro de 5% e poder de teste de 90%, descobriu-se que seria necessário tamanho amostral de 989 pacientes com fibrilação e/ou flutter atrial.

3.6.2- Análise estatística

Foram relatadas as estatísticas descritivas da amostra, ou seja, número, frequência, mediana e intervalo interquartil (IQR) ou média e desvio padrão (DP).

A frequência de desfechos e eventos de interesse foi descrita em número absoluto, taxa de incidência e taxa de incidência anualizada por 100 pessoas-ano. A incidência cumulativa dos desfechos durante o estudo foi estimada pelo método de Kaplan-Meier.

O valor prognóstico dos potenciais preditores dos desfechos estudados foi quantificado por Hazard Ratio, estimados por modelos de Cox. Análises multivariadas foram utilizadas para definir o conjunto de fatores de risco para a ocorrência dos desfechos, incluindo todas as variáveis selecionadas nas análises univariadas em nível de significância de 10% e variáveis com relevância clínica⁸³.

O pressuposto de proporcionalidade dos riscos foi avaliado pela análise dos resíduos de Schoenfeld e então Hazard Ratio e Intervalos de Confiança de 95% derivados do método de Cox foram relatados. Os modelos finais foram ajustados por idade, sexo, presença de doença valvar, polifarmácia e histórico de neoplasia por serem consideradas variáveis com relevância clínica para os desfechos. A acurácia discriminativa dos modelos finais foi avaliada pela área sob a curva ROC dos valores previstos pelos modelos (índice C). Os resultados foram apresentados para a população global e estratificados segundo o tipo de FA (valvar e não valvar).

Os pontos de corte para variáveis contínuas foram estabelecidos por critérios clínicos ou por critérios estatísticos utilizando maxstat (maximally selected rank statistics)⁸⁴.

Dados ecocardiográficos faltantes foram imputados pelo método de imputação por equações encadeadas ou MICE, com base na idade, sexo, presença de doença valvar e uso de prótese mecânica⁸⁵.

Todos os testes estatísticos foram bilaterais com valores de $p \leq 0,05$ denotando significância estatística. Todas as análises foram realizadas com o software estatístico Rstudio 1.3.959 (<https://www.rstudio.com>).

Como a relação entre idade e risco para os desfechos apresentou a forma de “U”, a idade foi analisada de acordo com as faixas etárias (60 a-80 anos, <60 anos e >80 anos).

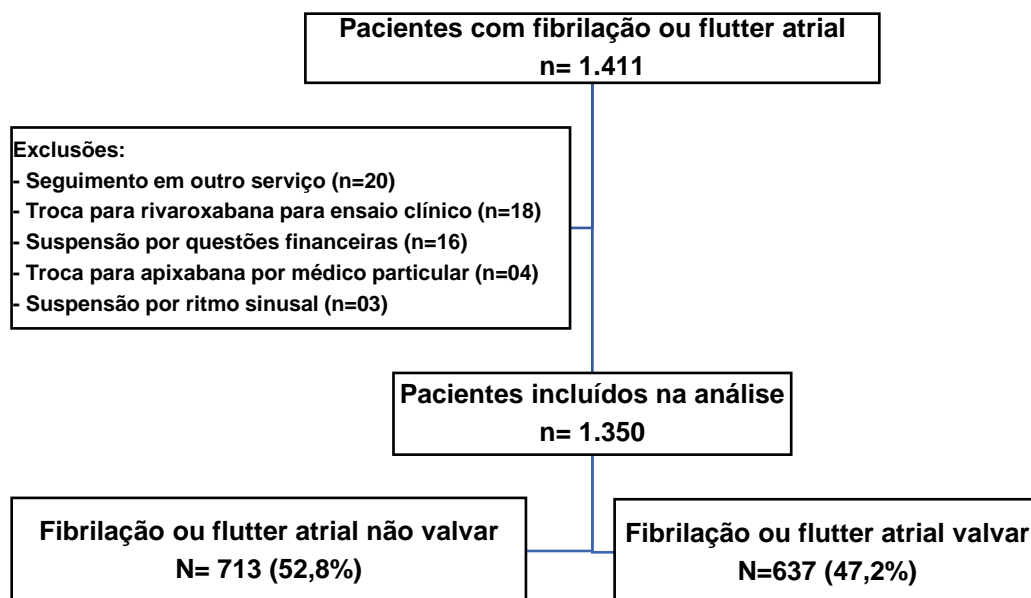
4 RESULTADOS

4.1 População

Foram incluídos 1.411 pacientes com fibrilação ou flutter atrial em uso crônico de AVK (varfarina ou femprocumona), no período entre julho de 2017 a julho de 2018, e acompanhados a partir da inclusão até agosto de 2019.

Durante o seguimento, 61 indivíduos (4,3%) foram excluídos da análise do estudo devido às seguintes causas: realização do controle da anticoagulação oral em outro serviço em 20 pacientes (32,7%), troca do AVK para rivaroxabana para inclusão em ensaio clínico (estudo INVICTUS) em 18 pacientes (29,5%), suspensão da anticoagulação oral por dificuldades financeiras para comparecer ao hospital em 16 pacientes (26,2%), troca do AVK para apixabana por decisão de médico particular em 04 pacientes (6,5%) e suspensão da anticoagulação oral por ritmo sinusal em 03 pacientes (4,9%), restando 1.350 pacientes para a análise estatística da eficácia e segurança do AVK. (Figura 2).

Figura 2 – Fluxograma do estudo



4.2 Características demográficas e clínicas

Dentre os 1.350 pacientes incluídos para a análise estatística, a média de idade foi 69,2 anos ($\pm 11,8$), variando entre 28 e 97 anos. Quanto ao sexo, observou-se ligeiro predomínio de mulheres com 53,6% da amostra. (Tabela 10).

Em relação às declarações de etnia, houve predomínio de brancos em 818 pacientes (60,7%), com renda familiar mensal de até dois salários-mínimos em mais de 58% da amostra e nível de escolaridade fundamental em 73%, sendo 7% composto por indivíduos não-alfabetizados (Tabela 10).

Tabela 10 - Descrição das características demográficas

Variável	Total FA n = 1.350
Idade (anos)	
Média \pm DP	69.2 ($\pm 11,8$)
Mediana (variação)	70 (28 – 97)
Sexo feminino, n (%)	724 (53,6)
Etnia, n (%)	
Branca	818 (60,7)
Negra/Parda	502 (37,3)
Amarela	27 (2,0)
Renda familiar mensal	
Até 2 SM: \leq R\$1.891,00	780 (58,3)
De 2 a 4 SM: R\$1.891,00 - R\$3.782,00	431 (32,2)
De 4 a 10 SM: R\$3.782,00 - R\$9.455,00	117 (8,8)
De 10 a 20 SM: R\$9.455,00 - R\$18.910,00	8 (0,6)
Maior que 20 SM: $>$ R\$18.910,00	1 (0,1)
Escolaridade, n (%)	
Não alfabetizado	94 (7,0)
Fundamental incompleto	803 (59,8)
Fundamental completo	177 (13,2)
Médio	183 (13,6)
Superior	86 (6,4)

Valores ausentes: Etnia (0.2%), Escolaridade (0.5%). SM: salário-mínimo (correspondentes aos anos de 2017/2018), DP=desvio padrão

No momento da inclusão no estudo, 1.049 pacientes (77,7%) estavam em uso de varfarina, e 301 (22,3%) com femprocumona. O tempo mediano de uso crônico de AVK até a data da inclusão no estudo foi de 10,4 (7,7-14,7) anos. (Tabela 11).

O TFT avaliado pelo método de Rosendaal durante o seguimento apresentou mediana de 65% (51%-78%) e média de 64,4% ($\pm 18,7\%$). Observamos que 50,8% dos pacientes encontravam-se com TFT considerado adequado ($\geq 65\%$) durante o período avaliado (Tabela 11).

Na tabela 11 estão descritas as características da FA. Observamos que 713 pacientes (52,8%) eram portadores de FA considerada não valvar, 926 (70%) com FA permanente, e 115 (8,5%) com flutter atrial.

Em relação às medianas dos escores de risco para tromboembolismo (CHADS₂ e CHA₂DS₂- VASc) os resultados demonstraram CHADS₂ de 3,0 (2,0-4,0) e CHA₂DS₂-VASc de 3,0 (2,0-5,0). O escore HAS-BLED foi de 3,0 (2,0-3,0) e o escore SAME-TT₂R₂ apresentou mediana de 1,0 (1,0-3,0), descritos na tabela 11.

Tabela 11 – Descrição do tipo de anticoagulante, classificação da fibrilação atrial, tempo na faixa terapêutica, escores de risco de tromboembolismo e sangramento

Variável	Total FA n = 1.350 (100%)
Anticoagulante, n (%)	
Varfarina	1049 (77,7)
Femprocumona	301 (22,3)
Tempo de ACO (anos)	
Média \pm DP	11,33 \pm 5,36
Mediana (q1 - q3)	10,4 (7,7-14,7)
TFT Rosendaal (%)	
Média \pm DP	64,4 \pm 18,7
Mediana (q1 - q3)	65,0 (51 - 78)
TFT Rosendaal, n (%)	
Inadequado (< 65%)	664 (49,2)
Adequado (\geq 65%)	668 (50,8)
Ritmo, n (%)	
Fibrilação atrial	1235 (91,5)
Flutter atrial	115 (8,5)
Classificação da FA, n (%)	

Não valvar	713 (52,8)
Valvar	637 (47,2)
Tipos de fibrilação atrial, n (%)	
Permanente	926 (70,0)
Persistente	90 (6,7)
Paroxística	314 (23,3)
CHADS₂	
Mediana (q1 - q3)	3,0 (2,0 – 4,0)
CHA₂DS₂-VASc	
Mediana (q1 - q3)	3,0 (2,0 – 5,0)
HAS-BLED	
Mediana (q1 - q3)	3,0 (2,0 – 3,0)
SAMe-TT₂R₂	
Mediana (q1 - q3)	1,0 (1,0 – 3,0)

FA:fibrilação atrial; TFT:tempo na faixa terapêutica; ACO:anticoagulante

A prevalência de comorbidades foi elevada, principalmente HAS em 1.011 pacientes (74,9%), dislipidemia em 761 (56,4%) e DM em 351 (26,0%). A IC esteve presente em 493 pacientes (36,5%), sendo que 167 (12,4%) apresentavam IC com fração de ejeção reduzida. Do total, 519 pacientes (38,4%) apresentavam diagnóstico de febre reumática, 234 (17,3%) de DAC e 371 (27,5%) de obesidade grau I (IMC ≥ 30 Kg/m²). Cerca de 80% dos pacientes apresentavam algum grau de comprometimento da função renal no momento da inclusão, e 44 destes (3,3%) encontravam-se com disfunção renal grave (TFG ≤ 30 mL/min/1,73m²). A prevalência de câncer ou comprometimento da função hepática foi baixa na amostra. A presença de polifarmácia foi observada em 789 indivíduos (58,4%) e pouco menos de 10% utilizavam antiagregante plaquetário (AAP) associado ao anticoagulante. Cerca de um terço dos pacientes (39,4%) relataram ser ex-tabagistas e apenas 22 (1,6%) declararam consumo excessivo de bebidas alcóolicas (oito ou mais doses semanais), conforme tabela 12, em que podem também ser observados os dados ecocardiográficos de 98,07% da amostra.

Aproximadamente 12% já havia apresentado, ao menos, um episódio de sangramento maior antes da inclusão no estudo e 19,5% tinham confirmado histórico de tromboembolismo prévio, sendo 202 casos de AVE isquêmico, 37 de AIT, 10 de tromboembolismo periférico, sete eventos de trombose venosa profunda (TVP), quatro

de tromboembolismo pulmonar e três de trombose de prótese valvar cardíaca, muitos destes eventos isquêmicos motivaram o início da anticoagulação. (Tabela 12).

Tabela 12 - Descrição das comorbidades, características clínicas e dados ecocardiográficos

Variável	Total FA n = 1.350 (100%)
Comorbidades, n (%)	
Hipertensão arterial	1011 (74,9)
Dislipidemia	761 (56,4)
Diabetes mellitus	351 (26,0)
Doença coronariana	234 (17,3)
Doença pulmonar crônica	65 (4,8)
Doença arterial periférica	28 (2,1)
Insuficiência cardíaca	493 (36,5)
Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida	167 (12,4)
Neoplasia	32 (2,4)
Função hepática alterada	22 (1,6)
Obesidade grau I (IMC \geq 30Kg/m ²)	371 (27,5)
Febre reumática	519 (38,4)
Polifarmácia	789 (58,4)
Uso de antiagregante plaquetário (AAS)	131 (9,7)
Função renal (fórmula de CKD-EPI), n (%)	
Normal ou alta: \geq 90mL/min/1,73m ²	231 (17,1)
Disfunção Grau II (leve): 60 a 89mL/min/1,73m ²	637 (47,2)
Disfunção Grau IIIa (leve-moderada): 45 a 59 mL/min/1,73m ²	277 (20,5)
Disfunção Grau IIIb (moderada-grave): 30 a 44 mL/min/1,73m ²	159 (11,8)
Disfunção Grau IV (grave): 15 a 29mL/min/1,73m ²	43 (3,2)
Disfunção Grau V (terminal): <15mL/min/1,73m ²	1 (0,1)
Tabagismo, n (%)	
Nunca fumou	765 (56,7)
Ex-tabagista	532 (39,4)
Atual	53 (3,9)
Consumo excessivo de álcool, n (%)	22 (1,6)
Uso associado de antiagregante plaquetário, n (%)	131 (9,7)

Evento tromboembólico ou hemorrágico prévios, n (%)	
Evento tromboembólico	263 (19,5)
Evento hemorrágico maior	164 (12,1)
Dados ecocardiográficos, n	1.324 (98,07%)
Fração de ejeção (Simpson/Teicholz), (%)	
Média ± DP	55,2 ± 11,2
Mediana (min; max)	59 (18; 79)
Tamanho do átrio esquerdo, (mm)	
Média ± DP	50,9 ± 9,9
Mediana (min; max)	49 (24; 126)
Volume indexado do átrio esquerdo, (ml/m²)	
Média ± DP	69,3 ± 30,8
Mediana (min; max)	62 (18; 306)

IMC:índice de massa corpórea; AAS: ácido acetil-salicílico; CKD-EPI:Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration⁸¹.

4.3 Resultados sobre o período de seguimento e desfechos

Os pacientes foram acompanhados por 17 (15-19) meses após o recrutamento, totalizando seguimento de 1.950 pessoas-ano. A mortalidade por todas as causas foi observada em 84 pacientes (6,2%), sendo 42 (50%) óbitos por causa cardiovascular, com uma taxa de sobrevivência global em dois anos de 90,5% (IC95% 87,7-92,7) (Tabela 13).

Quanto aos eventos isquêmicos, 23 pacientes (1,7%) apresentaram 25 eventos, sendo AVE isquêmico (17), TVP (3), IAM (2), trombose de prótese (2) e AIT (1), totalizando incidência anual de 1,18% (IC95% 0,75-1,77) (Tabela 13).

Sangramentos considerados maior e clinicamente relevante ocorreram em 62 pacientes (4,6%), com taxa anual de incidência de 3,24% (IC95% 2,47-4,14). Ocorreram 28 eventos de sangramento maior isoladamente, com taxa de incidência anual de 1,29% (IC95% 0,83-1,90). O sangramento total foi evidenciado em 367 pacientes, com 488 eventos e taxa de incidência anual de 20,7% (IC95% 18,6-22,9), como demonstrado na tabela 13.

Tabela 13 – Frequência de desfechos durante o seguimento: mortalidade, eventos tromboembólicos e sangramentos

Desfechos clínicos	Total FA n = 1.350
Seguimento	
Tempo de seguimento (meses), mediana (q1-q3)	17 (15-19)
Seguimento, pessoas-ano	1950
Mortalidade	
Mortalidade total, n (%)	84 (6,2)
Número de óbitos cardiovasculares, n (%)	42 (3,1)
Sobrevivência global, % em 2 anos (IC95%)	90,5 (87,7-92,7)
Eventos tromboembólicos	
Número total de eventos tromboembólicos, n	25
Eventos tromboembólicos incidentes, n (% pacientes)	23 (1,7)
Taxa de incidência anual, 100 pessoas-ano (IC95%)	1,18 (0,75-1,77)
Sangramento Maior	
Número total de eventos sangramento maior, n	28
Eventos sangramento maior incidentes, n (% pacientes)	25 (1,8)
Taxa de incidência anual, 100 pessoas-ano (IC95%)	1,29 (0,83-1,90)
Sangramento Maior e/ou Clinicamente Relevante	
Número total de eventos sangramento maior e/ou CR, n	71
Eventos sangramento maior e/ou CR incidentes, n (% pacientes)	62 (4,6)
Taxa de incidência anual, 100 pessoas-ano (IC95%)	3,23 (2,47-4,14)
Sangramento Total	
Número total de eventos sangramento, n	487
Eventos sangramento incidentes, n (% pacientes)	367 (27,2)
Taxa de incidência anual, 100 pessoas-ano (IC95%)	20,7 (18,6-22,9)

Sangramento CR = Sangramento clinicamente relevante; Óbito CVC= Óbito cardiovascular

4.3.1 Desfecho de eficácia: composto por óbito cardiovascular ou evento tromboembólico

A incidência cumulativa de óbito cardiovascular ou evento tromboembólico em um ano foi de 4,4% e, em dois anos, de 7,4% (IC95% 4,7%-8,9%). (Figura 3). Na análise univariada, os fatores associados ao desfecho composto foram: disfunção renal, presença de IC, tamanho do átrio esquerdo (AE), TFG reduzido e histórico de eventos tromboembólicos. (Tabela 14).

Tabela 14- Análises univariadas para o desfecho de eficácia

Variáveis	Eventos (n=60)	
	Frequência, n (%)	HR (univariado)
Demografia		
Idade (contínua)	69,4 (14,3)†	1,00 (0,98-1,02, p=0,974)
Idade ≥ 65 anos	40 (4,3)	0,86 (0,50-1,48, p=0,596)
Idade ≥ 60 anos	44 (4,1)	0,62 (0,35-1,11, p=0,107)
Idade ≥ 59 anos	44 (4,0)	0,54 (0,30-0,96, p=0,034)
Idade ≥ 58 anos	46 (4,1)	0,59 (0,32-1,07, p=0,082)
Idade ≥ 57 anos	46 (4,1)	0,64 (0,34-1,21, p=0,170)
Idade 60-80 anos	30 (3,5)	Referência
Idade < 60 anos	16 (6,0)	1,88 (1,02-3,46, p=0,043)*
Idade > 80 anos	14 (6,0)	1,82 (0,96-3,44, p=0,067)*
Sexo masculino	27 (4,3)	0,96 (0,58-1,61, p=0,884)
Escolaridade fundamental	52 (4,8)	Referência
Escolaridade médio/superior	7 (2,6)	0,54 (0,25-1,19, p=0,127)
Etnia branco/amarelo	40 (4,7)	Referência
Etnia preto/pardo	20 (4,0)	0,78 (0,45-1,35, p=0,381)
Comorbidades		
Hipertensão arterial	42 (4,2)	0,77 (0,44-1,33, p=0,344)
Dislipidemia	32 (4,2)	0,88 (0,53-1,46, p=0,610)
Diabetes mellitus	18 (5,1)	1,20 (0,69-2,10, p=0,512)
Doença arterial coronariana	11 (4,7)	1,11 (0,58-2,14, p=0,750)
Doença pulmonar crônica	3 (4,6)	1,07 (0,33-3,42, p=0,908)
Doença arterial periférica	2 (7,1)	1,56 (0,38-6,41, p=0,534)
TFG < 45 mL/kg/min	18 (8,9)	2,56 (1,47-4,45, p=0,001)*
TFG ≥ 90 mL/kg/min	9 (3,9)	Referência
TFG 60-89 mL/kg/min	21 (3,3)	0,79 (0,36-1,74, p=0,565)
TFG 45-59 mL/kg/min	12 (4,3)	1,09 (0,46-2,60, p=0,838)
TFG 30-44 mL/kg/min	13 (8,2)	2,13 (0,91-4,99, p=0,081)

TFG <30 mL/kg/min	5 (11,4)	3,01 (1,01-8,98, p=0,049)
Fração de ejeção (contínua)	55,2 (11)‡	0,98 (0,96-1,00, p=0,122)
Fração de ejeção < 50%	19 (5,5)	1,43 (0,82-2,47, p=0,204)
Fração de ejeção < 56%	28 (5,7)	1,62 (0,97-2,71, p=0,067)*
Tamanho AE (contínua)	50,9 (9,9)‡	1,03 (1,01-1,05, p=0,008)*
Tamanho AE > 40 mm	50 (4,6)	1,44 (0,52-3,98, p=0,486)
Tamanho AE > 44 mm	47 (5,2)	2,30 (1,04-5,09, p=0,040)*
Não fumante	60 (4,6)	Referência
Fumante atual	0 (0,0)	0,00 (0,00-Inf, p=0,996)
Não alcoolista	58 (4,4)	Referência
Alcoolista atual	2 (9,1)	2,12 (0,52-8,68, p=0,297)
Dados da FA		
FA permanente/persistente	49 (4,7)	Referência
FA paroxística	11 (3,5)	0,77 (0,40-1,47, p=0,425)
FA não flutter	56 (4,5)	Referência
FA flutter	4 (3,5)	0,77 (0,28-2,13, p=0,620)
FA valvar	29 (4,6)	1,10 (0,66-1,84, p=0,706)
Prótese mecânica	19 (4,7)	1,09 (0,63-1,89, p=0,750)
Meses ACO prévia (contínua)	136 (64)‡	1,05 (0,93-1,18, p=0,409)
Tempo de ACO (tercil 1-3)	28 (4,1)	Referência
Tempo de ACO (< tercil 1)	13 (3,9)	1,05 (0,54-2,03, p=0,895)
Tempo de ACO (> tercil 3)	19 (5,7)	1,43 (0,80-2,58, p=0,229)
TFT Rosendaal (contínua)	64,4 (18,7)‡	0,99 (0,97-1,00, p=0,074)
TFT Rosendaal < 65%	31 (4,7)	1,08 (0,65-1,80, p=0,774)
TFT Rosendaal < 50%	21 (7,2)	2,10 (1,23-3,58, p=0,006)*
Antiagregação plaquetária	6 (4,6)	1,08 (0,46-2,51, p=0,862)
Troca marcoumar-marevan	15 (5,0)	1,14 (0,64-2,05, p=0,655)
Fatores de risco para eventos		
Polifarmácia	41 (5,2)	1,49 (0,86-2,57, p=0,152)
Insuficiência cardíaca	28 (5,7)	1,62 (0,97-2,70, p=0,065)*
IMC ≥ 30 Kg/m ²	16 (4,3)	0,90 (0,50-1,62, p=0,728)
AVE isquêmico prévio	15 (6,9)	1,80 (1,00-3,23, p=0,050)
Tromboembolismo prévio	20 (7,6)	1,98 (1,15-3,42, p=0,014)*
Câncer	2 (6,2)	1,58 (0,39-6,48, p=0,524)
Função hepática alterada	2 (9,1)	2,45 (0,60-10,03, p=0,214)
Sangramento prévio	6 (3,7)	0,81 (0,35-1,90, p=0,635)

‡ Média (desvio-padrão)

*Variáveis selecionadas para a análise multivariada

TFG=Taxa de filtração glomerular; TFT=Tempo na faixa terapêutica; FA= Fibrilação atrial; ACO= Anticoagulação oral; IMC= Índice de massa corpórea; AVE=Acidente vascular encefálico

A análise multivariada identificou que o histórico de tromboembolismo prévio (HR 2,12 [IC95% 1,22-3,67]), a taxa de filtração glomerular <45 mL/kg/min (HR 2,76 [IC95% 1,58-4,82]), TFT <50% (HR 1,98 [IC95% 1,16-3,37]) e tamanho do átrio esquerdo (HR 1,03 [IC95% 1,00-1,05]) foram fatores independentemente associados à ocorrência do desfecho composto de eficácia (Tabela15).

Tabela 15- Análises multivariadas para o desfecho de eficácia

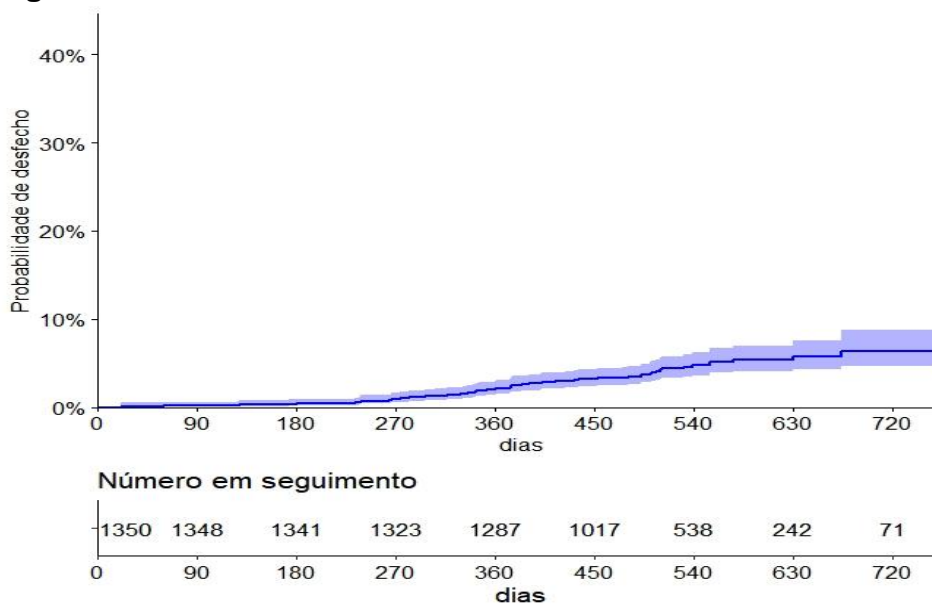
	Hazard Ratio (IC95%) *	p	Hazard Ratio (IC95%) ajustado †	p
TFT < 50%	1,98 (1,16-3,37)	0,013	1,95 (1,12-3,40)	0,019
TFG < 45 mL/Kg/min	2,76 (1,58-4,82)	< 0,001	2,62 (1,43-4,82)	0,002
Tromboembolismo prévio	2,12 (1,22-3,67)	0,015	2,08 (1,21-3,61)	0,009
Tamanho AE (contínuo)	1,03 (1,00-1,05)	0,015	1,03 (1,01-1,05)	0,009

* n=1348; Índice C=0,714 (±0,03). TFT=Tempo na faixa terapêutica; TFG=Taxa de filtração glomerular; AE=Átrio esquerdo.

† Ajustado por: Faixas etárias (60-80 anos, <60 anos e >80 anos), sexo, FA valvar, Polifarmácia e Neoplasia. Índice C=0,717 (±0,03).

Na figura 3 ilustra-se a incidência cumulativa em 2 anos do desfecho de eficácia (evento tromboembólico ou óbito cardiovascular) de 7,4% (IC95% 4,7%-8,9%).

Figura 3- Incidência cumulativa do desfecho de eficácia



4.3.2 Desfecho de segurança: composto por sangramento maior e/ou clinicamente relevante

A taxa de incidência anual do desfecho de segurança composto por sangramento maior e/ou clinicamente relevante foi de 3,23% (IC95% 2,47-4,14%), e os pacientes portadores de prótese valvar mecânica (HR 1,91 [IC95% 1,15-3,15]) e com histórico de sangramento prévio (HR 2,60 [IC95% 1,47-4,61]) apresentaram maior risco de experimentar sangramento maior e/ou clinicamente relevante durante o estudo (Tabelas 16 e 17).

Tabela 16- Análises univariadas para o desfecho de segurança

Variáveis	Eventos (n=54)	
	Frequência, n (%)	HR (univariado)
Demografia		
Idade (contínua)	68,5 (12,8)†	0,99 (0,97-1,01, p=0,506)
Idade ≥ 60 anos	50 (4,6)	0,96 (0,51-1,81, p=0,905)
Idade ≥ 73 anos	30 (5,4)	1,29 (0,78-2,12, p=0,316)
Idade 60-80 anos	40 (4,7)	Referência
Idade < 60 anos	12 (4,5)	1,02 (0,53-1,94, p=0,955)
Idade > 80 anos	10 (4,3)	0,91 (0,45-1,82, p=0,788)
Sexo masculino	25 (4,0)	0,77 (0,46-1,27, p=0,304)
Escolaridade fundamental	49 (4,6)	Referência
Escolaridade médio/superior	13 (4,8)	1,05 (0,57-1,94, p=0,867)
Etnia branco/amarelo	37 (4,4)	Referência
Etnia preto/pardo	25 (5,0)	1,12 (0,67-1,86, p=0,661)
Comorbidades		
Hipertensão arterial	45 (4,5)	0,89 (0,51-1,56, p=0,693)
Dislipidemia	33 (4,3)	0,92 (0,56-1,51, p=0,737)
Diabetes mellitus	18 (5,1)	1,11 (0,64-1,92, p=0,708)
Doença arterial coronariana	11 (4,7)	1,08 (0,56-2,08, p=0,810)
Doença pulmonar crônica	4 (6,2)	1,46 (0,53-4,04, p=0,462)
Doença arterial periférica	1 (3,6)	0,76 (0,11-5,48, p=0,784)
TFG ≥ 90 mL/kg/min	14 (6,1)	Referência
TFG 60-89 mL/kg/min	25 (3,9)	0,63 (0,33-1,21, p=0,168)
TFG 45-59 mL/kg/min	13 (4,7)	0,74 (0,35-1,58, p=0,441)
TFG 30-44 mL/kg/min	8 (5,0)	0,85 (0,36-2,03, p=0,713)
TFG <30 mL/kg/min	2 (4,5)	0,71 (0,16-3,12, p=0,648)
Fração de ejeção (contínua)	56,4 (11)†	1,01 (0,98-1,03, p=0,481)

Fração de ejeção < 50%	11 (3,2)	0,65 (0,34-1,26, p=0,204)
Fração de ejeção < 64%	44 (4,3)	0,83 (0,47-1,47, p=0,518)
Tamanho AE (contínua)	53,1 (9,2)†	1,02 (1,00-1,05, p=0,038)*
Tamanho AE > 40 mm	62 (100)	-
Não fumante	60 (4,6)	Referência
Fumante atual	2 (3,8)	0,88 (0,22-3,62, p=0,864)
Não alcoolista	61 (4,6)	Referência
Alcoolista atual	1 (4,5)	0,99 (0,14-7,17, p=0,995)
Dados da FA		
FA permanente/persistente	52 (5,0)	Referência
FA paroxística	10 (3,2)	0,64 (0,32-1,25, p=0,192)
FA não flutter	55 (4,5)	Referência
FA flutter	7 (6,1)	1,34 (0,61-2,94, p=0,469)
FA valvar	36 (5,7)	1,60 (0,97-2,65, p=0,068)*
Prótese mecânica	28 (6,8)	1,97 (1,19-3,25, p=0,008)*
Meses ACO prévia (contínua)	141 (66)†	1,00 (1,00-1,00, p=0,723)
Tempo de ACO (tercil 1-3)	33 (4,9)	Referência
Tempo de ACO (< tercil 1)	14 (4,2)	0,95 (0,51-1,78, p=0,874)
Tempo de ACO (> tercil 3)	15 (4,5)	0,93 (0,50-1,71, p=0,815)
TFT Rosendaal (contínua)	60 (19)†	0,99 (0,97-1,00, p=0,076)
TFT Rosendaal < 65%	32 (4,8)	1,02 (0,62-1,68, p=0,938)
TFT Rosendaal < 41%	11 (7,1)	1,82 (0,95-3,50, p=0,071)*
Antiagregação plaquetária	5 (3,8)	0,82 (0,33-2,06, p=0,680)
Troca marcoumar-marevan	14 (4,7)	0,97 (0,54-1,76, p=0,922)
Fatores de risco para eventos		
Polifarmácia	40 (5,1)	1,30 (0,77-2,19, p=0,321)
Insuficiência cardíaca	17 (3,4)	0,67 (0,38-1,17, p=0,155)
IMC ≥ 30 Kg/m ²	13 (3,5)	0,70 (0,38-1,30, p=0,259)
AVE isquêmico prévio	11 (5,0)	1,11 (0,58-2,12, p=0,760)
Tromboembolismo prévio	14 (5,3)	1,18 (0,65-2,14, p=0,587)
Câncer	3 (9,4)	2,48 (0,77-7,91, p=0,126)
Função hepática alterada	0 (-)	0,00 (0,00-Inf, p=0,996)
Sangramento prévio	16 (9,8)	2,70 (1,52-4,77, p=0,001)*

† Média (desvio-padrão)

*Variáveis selecionadas para a análise multivariada

Evento TE= Evento tromboembólico; Sangramento CR = Sangramento clinicamente relevante; Óbito CVC= Óbito cardiovascular; HR=Hazard Ratio; TFG=Taxa de filtração glomerular; FA= Fibrilação atrial; ACO= Anticoagulação oral; ICC= Insuficiência cardíaca congestiva; IMC= Índice de massa corporal

Tabela 17- Análises multivariadas para o desfecho de segurança

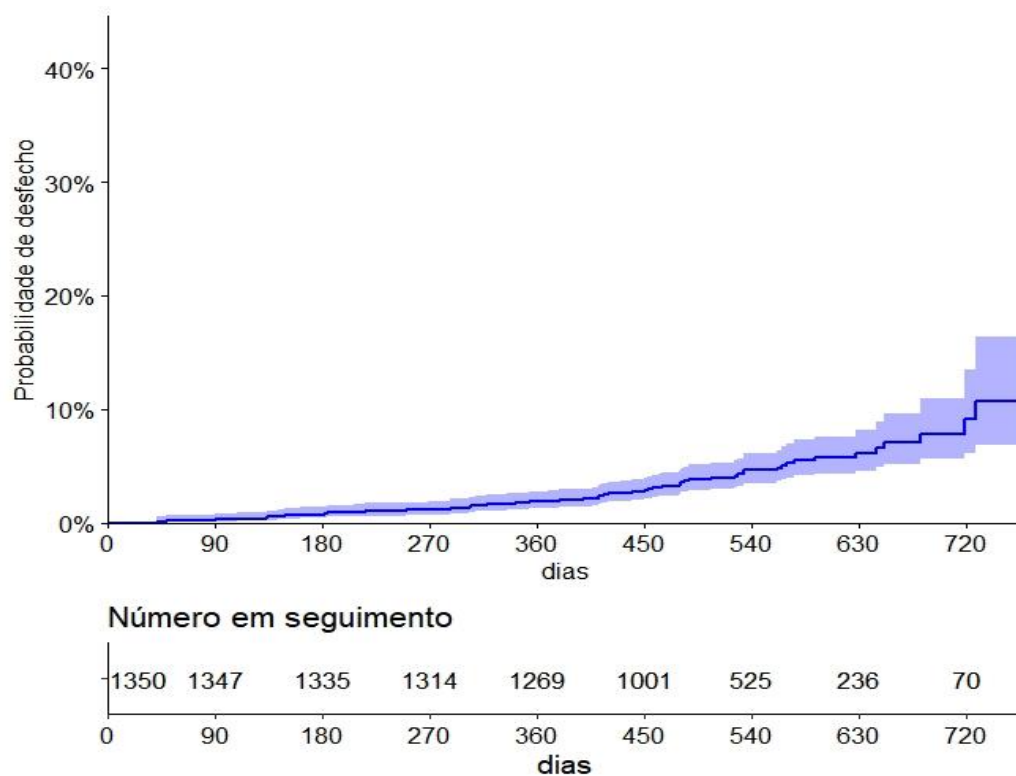
	Hazard Ratio (IC95%) *	p	Hazard Ratio (IC95%) ajustado †	p
Prótese mecânica	1,91 (1,15-3,15)	0,012	1,98 (0,89-4,40)	0,094
Sangramento prévio	2,60 (1,47-4,61)	0,001	2,51 (1,41-4,47)	0,002

* n=1350; Índice C=0,634 (±0,03)

† Ajustado por: Faixas etárias (60-80 anos, <60 anos e >80 anos) sexo, FA valvar, Polifarmácia e Câncer. Índice C=0,649 (±0,03)

Na figura 4 ilustra-se a incidência cumulativa em 2 anos do desfecho de segurança (sangramento maior e/ou clinicamente relevante) de 9,2% (IC95% 6,2%-13,6%).

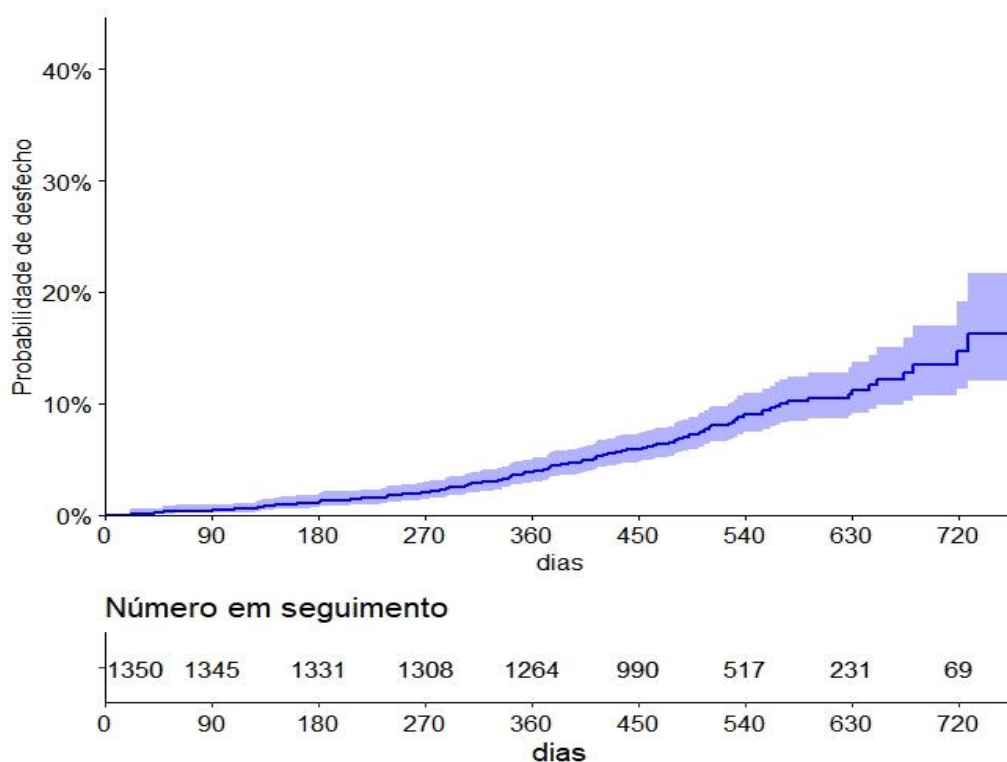
Figura 4- Incidência cumulativa do desfecho de segurança



4.3.3 Desfecho composto de eficácia e segurança: composto por óbito cardiovascular ou evento tromboembólico ou sangramento maior e/ou clinicamente relevante

O desfecho composto de eficácia e segurança foi observado em 118 pacientes (8,7%) do total da amostra. Na figura 5 ilustra-se a incidência cumulativa do desfecho em 2 anos, que foi de 14,8% (IC95% 11,4%-19,3%).

Figura 5- Incidência cumulativa do desfecho composto de eficácia e segurança



Na tabela 18 observam-se os resultados das análises univariadas e na tabela 19, os dados do modelo multivariado para o desfecho composto de eficácia e segurança, composto por óbito cardiovascular ou evento tromboembólico ou sangramento maior e/ou sangramento clinicamente relevante. Os principais fatores independentemente associados ao desfecho foram: histórico de sangramento prévio (HR 1,70 [IC95% 1,07-2,70]), TFT <41% (HR 1,79 [IC95% 1,11-2,86]) e tamanho do AE >44mm (HR 1,97 [IC95% 3,26-1,19]).

Tabela 18- Análises univariadas para o desfecho composto de eficácia e segurança

Variáveis	Eventos (n=54)	
	Frequência, n (%)	HR (univariado)
Demografia		
Idade (contínua)	68,5 (12,8)†	0,99 (0,97-1,01, p=0,506)
Idade ≥ 60 anos	50 (4,6)	0,96 (0,51-1,81, p=0,905)
Idade ≥ 73 anos	30 (5,4)	1,29 (0,78-2,12, p=0,316)
Idade 60-80 anos	40 (4,7)	Referência
Idade < 60 anos	12 (4,5)	1,02 (0,53-1,94, p=0,955)
Idade > 80 anos	10 (4,3)	0,91 (0,45-1,82, p=0,788)
Sexo masculino	25 (4,0)	0,77 (0,46-1,27, p=0,304)
Escolaridade fundamental	49 (4,6)	Referência
Escolaridade médio/superior	13 (4,8)	1,05 (0,57-1,94, p=0,867)
Etnia branco/amarelo	37 (4,4)	Referência
Etnia preto/pardo	25 (5,0)	1,12 (0,67-1,86, p=0,661)
Comorbidades		
Hipertensão arterial	45 (4,5)	0,89 (0,51-1,56, p=0,693)
Dislipidemia	33 (4,3)	0,92 (0,56-1,51, p=0,737)
Diabetes mellitus	18 (5,1)	1,11 (0,64-1,92, p=0,708)
Doença arterial coronariana	11 (4,7)	1,08 (0,56-2,08, p=0,810)
Doença pulmonar crônica	4 (6,2)	1,46 (0,53-4,04, p=0,462)
Doença arterial periférica	1 (3,6)	0,76 (0,11-5,48, p=0,784)
TFG ≥ 90 mL/kg/min	14 (6,1)	Referência
TFG 60-89 mL/kg/min	25 (3,9)	0,63 (0,33-1,21, p=0,168)
TFG 45-59 mL/kg/min	13 (4,7)	0,74 (0,35-1,58, p=0,441)
TFG 30-44 mL/kg/min	8 (5,0)	0,85 (0,36-2,03, p=0,713)
TFG <30 mL/kg/min	2 (4,5)	0,71 (0,16-3,12, p=0,648)
Fração de ejeção (contínua)	56,4 (11)†	1,01 (0,98-1,03, p=0,481)
Fração de ejeção < 50%	11 (,2)	0,65 (0,34-1,26, p=0,204)
Fração de ejeção < 64%	44 (4,3)	0,83 (0,47-1,47, p=0,518)
Tamanho AE (contínua)	53,1 (9,2)†	1,02 (1,00-1,05, p=0,038)*
Tamanho AE > 40 mm	62 (100)	-
Não fumante	60 (4,6)	Referência
Fumante atual	2 (3,8)	0,88 (0,22-3,62, p=0,864)
Não alcoolista	61 (4,6)	Referência
Alcoolista atual	1 (4,5)	0,99 (0,14-7,17, p=0,995)

Dados da FA		
FA permanente/persistente	52 (5,0)	Referência
FA paroxística	10 (3,2)	0,64 (0,32-1,25, p=0,192)
FA não flutter	55 (4,5)	Referência
FA flutter	7 (6,1)	1,34 (0,61-2,94, p=0,469)
FA valvar	36 (5,7)	1,60 (0,97-2,65, p=0,068)*
Prótese mecânica	28 (6,8)	1,97 (1,19-3,25, p=0,008)*
Meses ACO prévia (contínua)	141 (66)‡	1,00 (1,00-1,00, p=0,723)
Tempo de ACO (tercil 1-3)	33 (4,9)	Referência
Tempo de ACO (< tercil 1)	14 (4,2)	0,95 (0,51-1,78, p=0,874)
Tempo de ACO (> tercil 3)	15 (4,5)	0,93 (0,50-1,71, p=0,815)
TFT Rosendaal (contínua)	60 (19)‡	0,99 (0,97-1,00, p=0,076)
TFT Rosendaal < 65%	32 (4,8)	1,02 (0,62-1,68, p=0,938)
TFT Rosendaal < 41%	11 (7,1)	1,82 (0,95-3,50, p=0,071)*
Antiagregação plaquetária	5 (3,8)	0,82 (0,33-2,06, p=0,680)
Troca marcoumar-marevan	14 (4,7)	0,97 (0,54-1,76, p=0,922)
Fatores de risco para eventos		
Polifarmácia	40 (5,1)	1,30 (0,77-2,19, p=0,321)
Insuficiência cardíaca	17 (3,4)	0,67 (0,38-1,17, p=0,155)
IMC ≥ 30 Kg/m ²	13 (3,5)	0,70 (0,38-1,30, p=0,259)
AVE isquêmico prévio	11 (5,0)	1,11 (0,58-2,12, p=0,760)
Tromboembolismo prévio	14 (5,3)	1,18 (0,65-2,14, p=0,587)
Câncer	3 (9,4)	2,48 (0,77-7,91, p=0,126)
Função hepática alterada	0 (-)	0,00 (0,00-Inf, p=0,996)
Sangramento prévio	16 (9,8)	2,70 (1,52-4,77, p=0,001)*

‡ Média (desvio-padrão)

*Variáveis selecionadas para a análise multivariada

Evento TE= Evento tromboembólico; Sangramento CR = Sangramento clinicamente relevante; Óbito CVC= Óbito cardiovascular; HR=Hazard Ratio; TFG=Taxa de filtração glomerular; FA= Fibrilação atrial; ACO= Anticoagulação oral; ICC= Insuficiência cardíaca congestiva; IMC= Índice de massa corporal.

Tabela 19- Análises multivariadas para o desfecho composto de eficácia e segurança

Variáveis	Hazard Ratio (IC95%) *	p	Hazard Ratio (IC95%) ajustado †	p
TFT Rosendaal < 41%	1,79 (1,11-2,86)	0,016	1,74 (1,08-2,82)	0,024
Átrio esquerdo > 44mm	1,97 (1,19-3,26)	0,008	1,93 (1,14-3,24)	0,014
História sangramento prévio	1,70 (1,07-2,70)	0,026	1,66 (1,04-2,65)	0,033

* n=1350; Índice C=0,622 (±0,02)

† Ajustado por: Faixas etárias (60-80 anos, <60 anos e >80 anos) sexo, FA valvar, Polifarmácia, Câncer e tromboembolismo prévio. n=1350; Índice C=0,638 (±0,02)

4.3.4 Relação entre idade e desfechos clínicos

A Tabela 20 aponta diferenças importantes nas características dos pacientes de acordo com as faixas etárias (60-80 anos, < 60 anos e >80 anos). Nos pacientes com menos de 60 anos comparados com aqueles com mais de 80 anos, a frequência de pacientes com FA valvar foi de 78,9% e 19,8%, e de troca do anticoagulante (femprocumona para varfarina) foi de 35,5% e 3,9%, respectivamente. Ao contrário, a frequência de comorbidades (HAS, DM, DAC, dislipidemia e disfunção renal) e de tempo adequado na faixa terapêutica foram maiores naqueles com idade maior que 80 anos em comparação com os com menos de 60 anos.

Tabela 20- Características da amostra global de acordo com faixas etárias

	Faixa etária			p value
	60-80a (n=852)	<60a (n=266)	>80a (n=232)	
FA valvar	381 (44,7%)	210 (78,9%)	46 (19,8%)	< 0,001
FA paroxística	202 (23,7%)	60 (22,6%)	52 (22,4%)	0,877
Flutter atrial	67 (7,9%)	30 (11,3%)	18 (7,8%)	0,198
Sexo masculino	404 (47,4%)	102 (38,3%)	120 (51,7%)	0,007
Ensino médio/superior	174 (20,5%)	67 (25,4%)	28 (12,1%)	< 0,001
Hipertensão	662 (77,7%)	145 (54,5%)	204 (87,9%)	< 0,001
Dislipidemia	511 (60,0%)	89 (33,5%)	161 (69,4%)	< 0,001
Diabetes Mellitus	241 (28,3%)	36 (13,5%)	74 (31,9%)	< 0,001
Doença arterial coronária	151 (17,7%)	20 (7,5%)	63 (27,2%)	< 0,001
Insuficiência cardíaca	317 (37,2%)	104 (39,1%)	72 (31,0%)	0,139
IMC > 30 Kg/m ²	250 (29,3%)	81 (30,5%)	40 (17,3%)	< 0,001
Função renal (TFG CKD-EPI)				< 0,001
>90mL/kg/min	101 (11,9%)	126 (47,5%)	4 (1,7%)	
60-89mL/kg/min	448 (52,6%)	110 (41,5%)	79 (34,1%)	
45-59mL/kg/min	183 (21,5%)	19 (7,2%)	75 (32,3%)	

30-44mL/kg/min	96 (11,3%)	6 (2,3%)	57 (24,6%)	
<30mL/kg/min	23 (2,7%)	4 (1,5%)	17 (7,3%)	
FEVE (mediana, q1-q3)	59,0 (48,0, 63,0)	58,0 (47,0, 63,0)	60,0 (52,0, 64,0)	0,014
AE (mediana, q1-q3)	50,0 (45,0, 55,0)	51,0 (46,0, 58,0)	46,5 (42,2, 52,0)	< 0,001
Tempo de ACO (mediana, q1-q3)	123,5 (92,0, 174,2)	120,5 (77,2, 187,8)	127,5 (100,0, 164,5)	0,837
TFT Rosendaal < 65%	423 (49,6%)	149 (56,0%)	92 (39,7%)	0,001
TFT Rosendaal (mediana, q1-q3)	64,9 (51,8, 78,5)	62,4 (47,0, 72,7)	71,5 (55,3, 83,0)	< 0,001
Antiagregante plaquetário	90 (10,6%)	18 (6,8%)	23 (9,9%)	0,187
Uso prévio femprocumona	198 (23,2%)	94 (35,3%)	9 (3,9%)	< 0,001
Poliframácia	531 (62,3%)	101 (38,0%)	157 (67,7%)	< 0,001
AVE prévio	131 (15,4%)	45 (16,9%)	42 (18,1%)	0,564
Tromboembolismo prévio	158 (18,5%)	58 (21,8%)	47 (20,3%)	0,477
Sangramento prévio	104 (12,2%)	37 (13,9%)	23 (9,9%)	0,394
Câncer (histórico)	20 (2,3%)	0 (0,0%)	12 (5,2%)	< 0,001
Função hepática alterada	16 (1,9%)	4 (1,5%)	2 (0,9%)	0,547
CHADS ₂	3,0 (2,0, 4,0)	1,0 (0,0, 2,0)	4,0 (3,0, 4,0)	< 0,001
CHA ₂ DS ₂ -VASc	3,0 (3,0, 5,0)	2,0 (1,0, 3,0)	4,0 (4,0, 6,0)	< 0,001
HAS-BLED	3,0 (3,0, 4,0)	2,0 (1,0, 2,0)	3,0 (3,0, 4,0)	< 0,001
SAMe-TT ₂ R ₂	2,0 (1,0, 3,0)	3,0 (2,0, 4,0)	2,0 (1,0, 3,0)	< 0,001
Desfecho composto eficácia e segurança	69 (8,1%)	25 (9,4%)	24 (10,3%)	0,513
Desfecho eficácia	30 (3,5%)	16 (6,0%)	14 (6,0%)	0,098
Evento tromboembólico	9 (1,1%)	7 (2,6%)	7 (3,0%)	0,053
Desfecho segurança	40 (4,7%)	12 (4,5%)	10 (4,3%)	0,967

TFG:Taxa de filtração glomerular; FA: Fibrilação atrial; ACO: Anticoagulação oral; IMC: Índice de massa corpórea; TFT:taxa de filtração glomerular; AVE:acidente vascular encefálico; AE:átrio esquerdo;.FEVE:fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Relação entre idade e risco de desfecho de eficácia

O risco do desfecho de eficácia de acordo com a distribuição de idade aponta para um incremento acentuado do risco nos pacientes mais velhos, a partir da oitava década de vida, como também, nos pacientes mais jovens, com menos de 60 anos, quando comparados com a maioria da casuística, pacientes com idade entre 60 e 80 anos. Notadamente, ao considerarmos a amostra global, existe uma relação entre a distribuição de idade e o risco de desfecho de eficácia com formato em U. Figuras 6 e 7.

Figura 6- Distribuição da idade de acordo com resíduos do modelo de Cox para o desfecho de eficácia

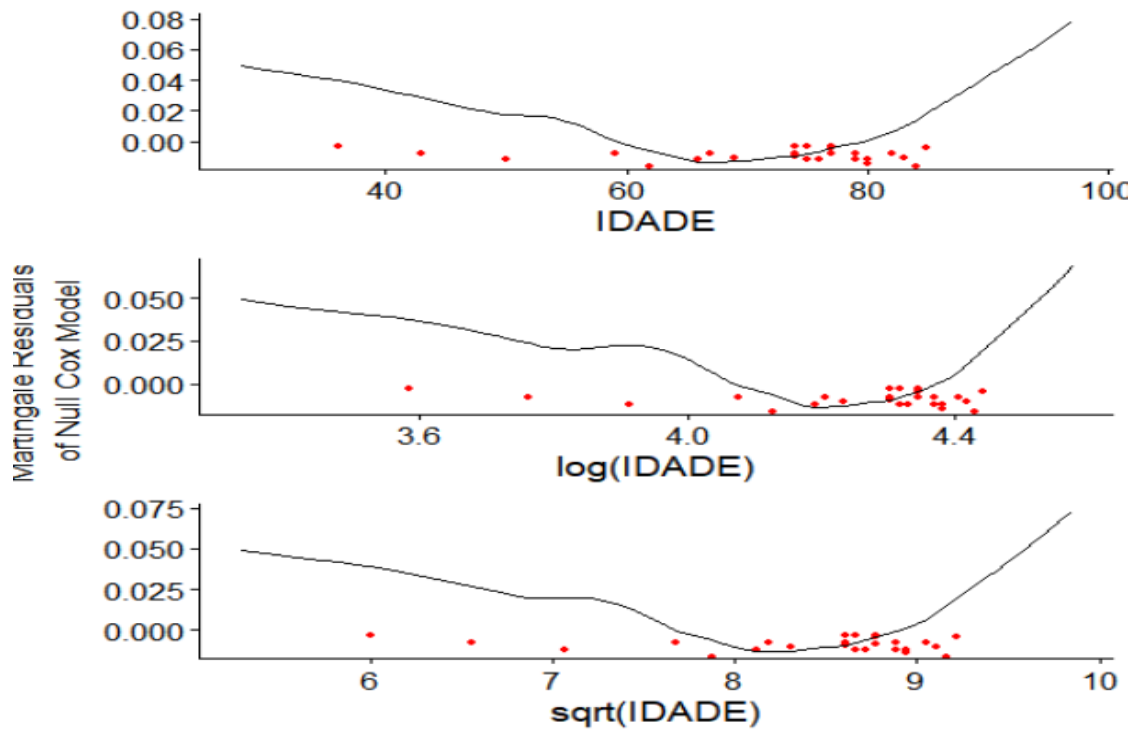
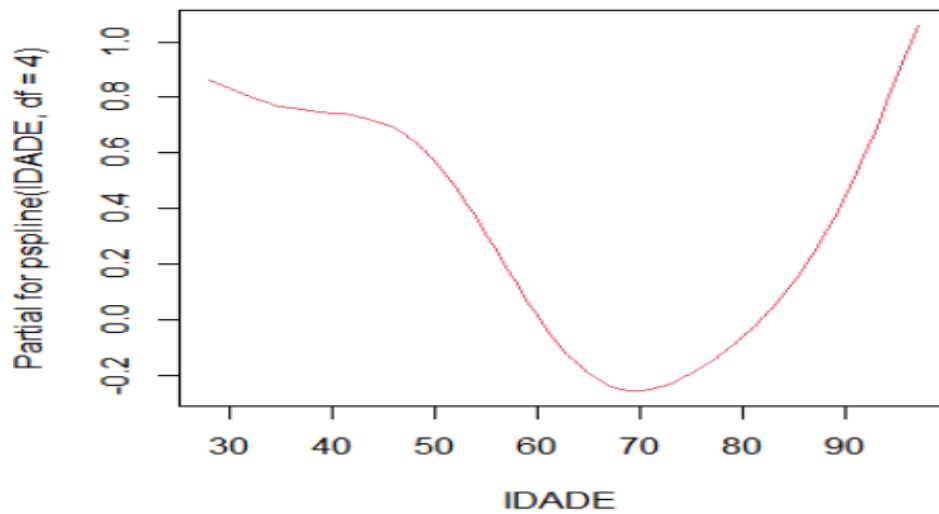


Figura 7- Distribuição da idade de acordo com o risco para o desfecho de eficácia.



4.4 Desfechos estudados de acordo com os escores clínicos

A incidência anual de eventos clínicos aumentou gradativamente de acordo com maiores pontuações dos escores prognósticos CHADS₂ (figura 8), CHA₂DS₂-VASc (figura 9) e HAS-BLED (figura 10).

Figura 8- Incidência anual dos desfechos primários estudados de acordo com o escore CHADS₂

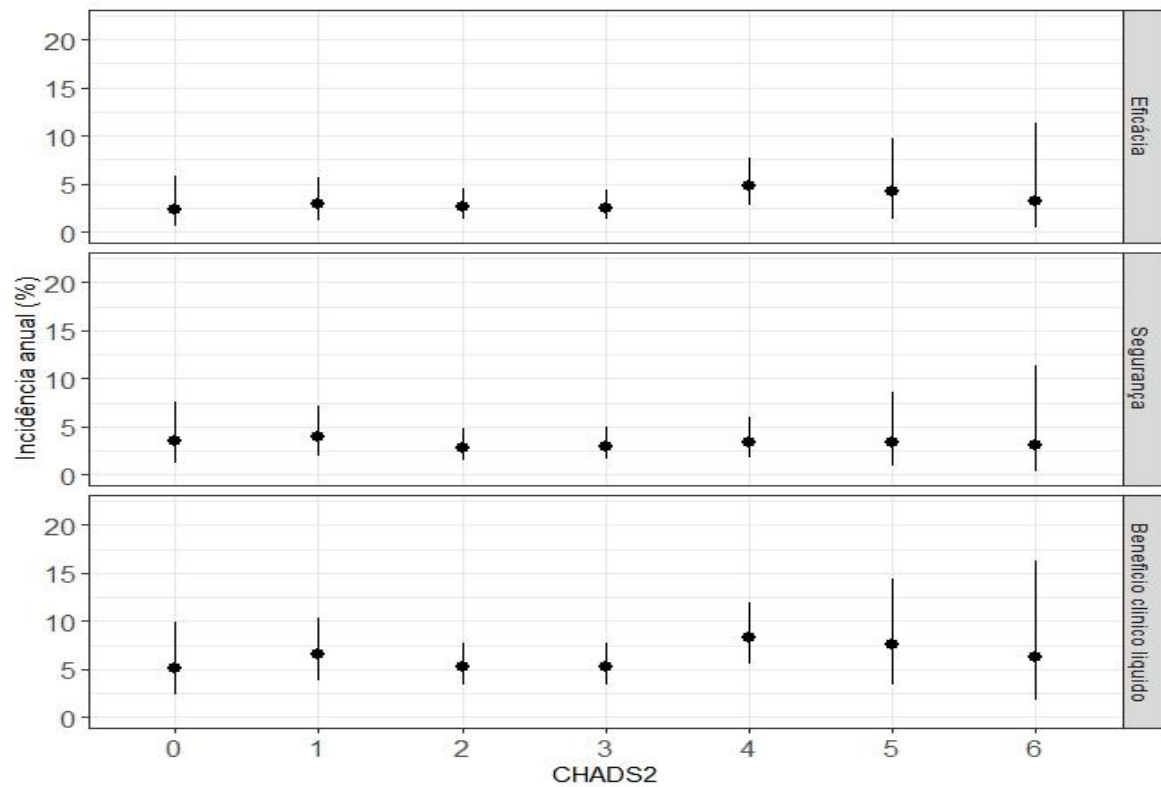


Figura 9- Incidência anual dos desfechos primários estudados de acordo com o escore CHA₂DS₂-VASc

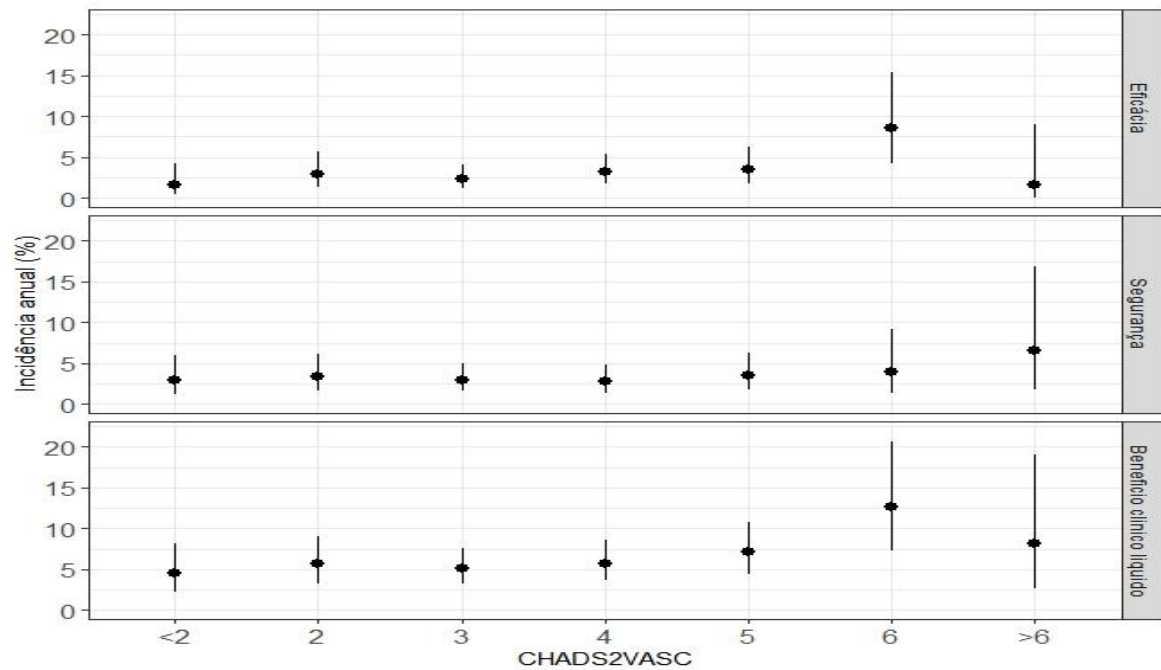
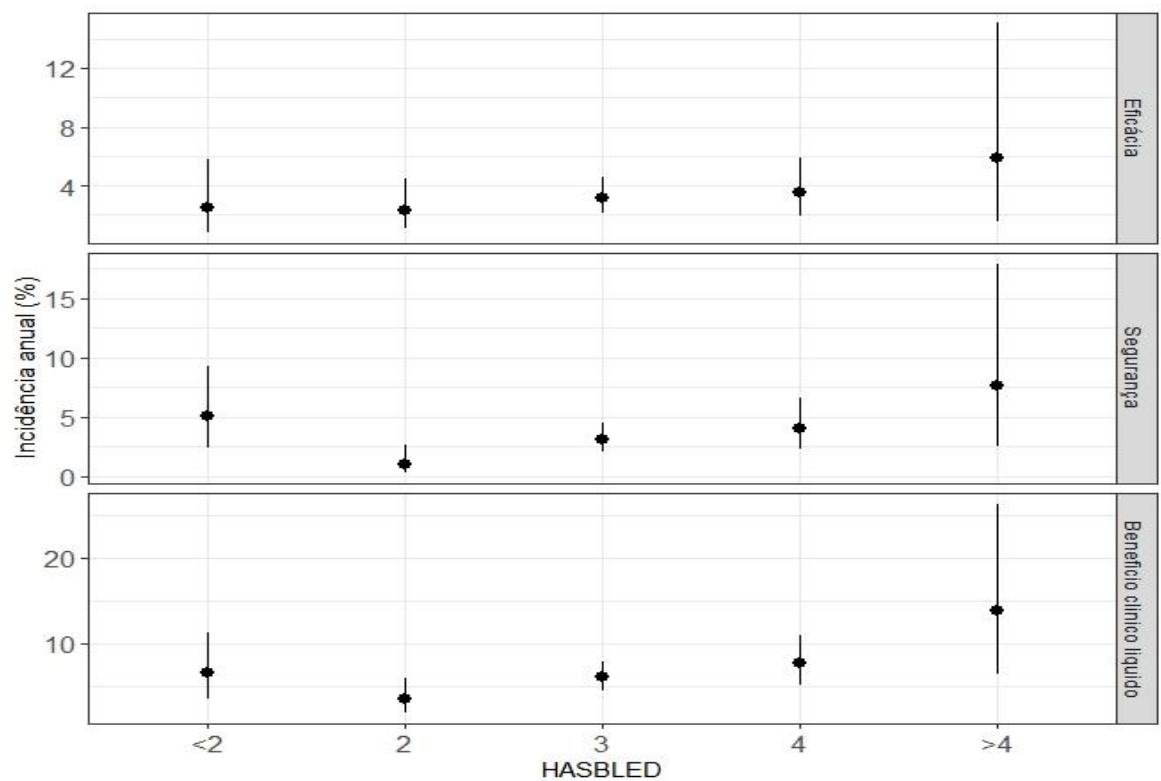
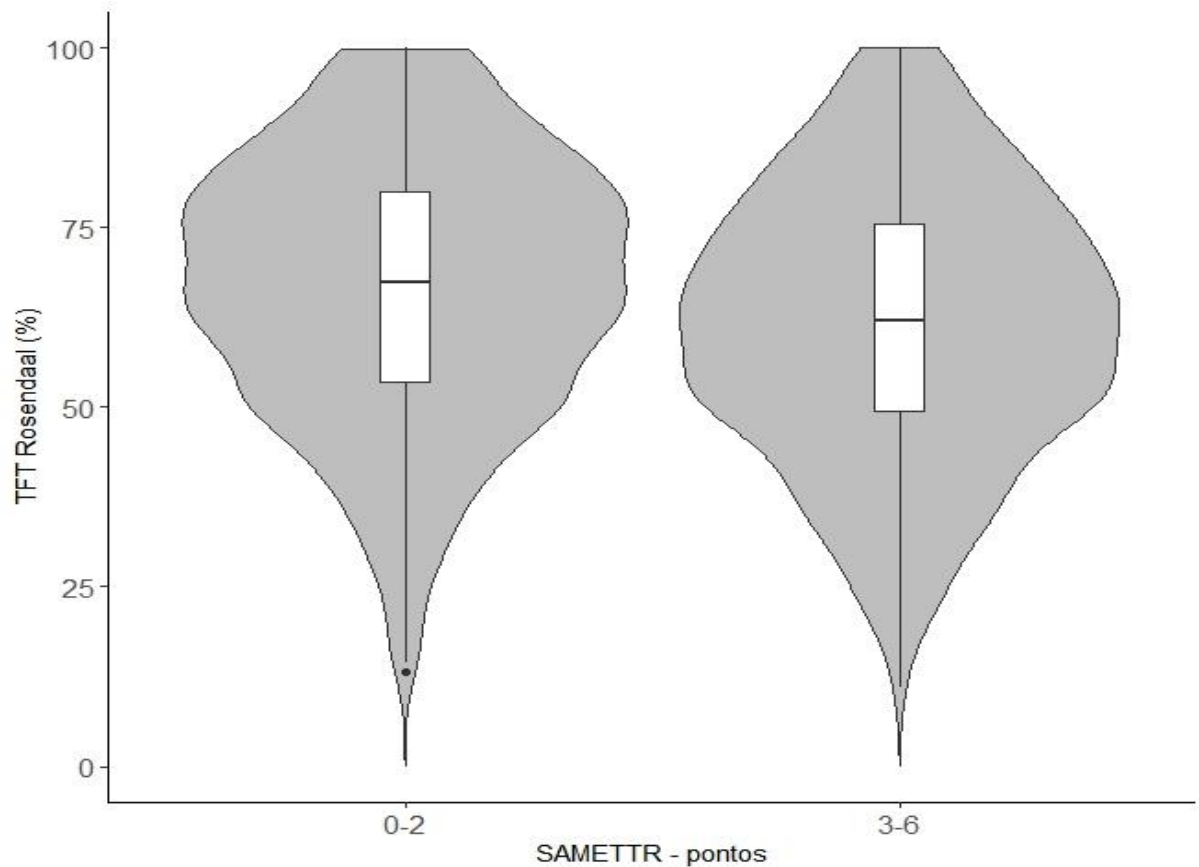


Figura 10- Incidência anual dos desfechos primários estudados de acordo com o escore HAS-BLED



Em relação ao escore SAME-TT₂R₂ observou-se que 776 pacientes (57,48%) apresentavam escore de 0 a 2 e o TFT foi de 67,4% (53,6-80), média de 66,7% ± 18,5 (min-max, 13,2-100). Em contrapartida, 574 pacientes (42,51%) apresentavam escore de 3 a 6 e a mediana de TFT destes pacientes foi de 62,0% (49,4-75,54), a média de 61,5% ± 18,7 (min-max, 10,9-100). Na figura 11 demonstra-se que os valores de TFT foram significativamente menores entre os pacientes com três ou mais pontos no escore SAME-TT₂R₂.

Figura 11: Distribuição dos valores de tempo na faixa terapêutica de acordo com pontuação no escore SAME-TT₂R₂



4.5 Análise dos pacientes com fibrilação atrial não valvar em comparação com valvar

Os pacientes portadores de FA de origem não valvar eram notadamente mais idosos no momento da inclusão no estudo, com menor proporção de mulheres e maior prevalência de comorbidades. A idade média dos pacientes com FA não valvar foi de 73,7 anos e de 64,1 anos naqueles com FA valvar ($p < 0,001$), sendo que no grupo de pacientes com FA não valvar 92,1% encontravam-se com mais de 60 anos no momento da inclusão no estudo ao contrário de apenas 67% daqueles do grupo com FA valvar. O sexo feminino representou 53,6% da amostra total e esta prevalência foi intensificada pelo grupo de FA valvar com 64,4%, enquanto apenas 44,0% dos pacientes com FA não valvar eram mulheres ($p < 0,001$). Em relação à etnia autodeclarada e escolaridade, não se observou diferença entre os grupos. Os pacientes com FA não valvar apresentavam maior prevalência de comorbidades (HAS, dislipidemia, DM, DAC e insuficiência renal grave), uso de antiagregantes plaquetários e polifarmácia, com significância estatística ($p < 0,001$). A apresentação permanente da FA também foi mais frequente entre os pacientes com FA valvar ($p < 0,001$), enquanto o tipo paroxístico o mais prevalente no grupo FA não valvar ($p = 0,013$). Escores de risco para tromboembolismo (CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc) e de sangramento (HAS-BLED) foram mais elevados nos pacientes com FA não valvar em comparação com a FA valvar ($p < 0,001$), enquanto a mediana do escore SAME-TT₂R₂ foi semelhante para os dois grupos ($p = 0,094$). O tempo maior de uso do anticoagulante e a frequência de pacientes com TFT medido pelo método de Rosendaal considerado insuficiente (<65%) foi mais frequente no grupo FA valvar ($p < 0,001$), conforme mostrado na tabela 21.

Tabela 21- Características da amostra de acordo com os grupos FA não valvar e valvar

Variáveis	Etiologia FA		P
	Não valvar (n=713)	Valvar (n=637)	
Idade, média (dp)	73,7 (10,0)	64,1 (11,5)	< 0,001
Idade > 60 anos, n (%)	657 (92,1%)	427 (67,0%)	< 0,001
Sexo feminino, n (%)	314 (44,0%)	410 (64,4%)	< 0,001
Etnia branca/amarela, n (%)*	448 (62,9%)	397 (62,5%)	0,879
Escolaridade fundamental, n (%)*	557 (78,5%)	517 (81,7%)	0,141

Hipertensão arterial, n (%)	610 (85,6%)	401 (63,0%)	< 0,001
Dislipidemia, n (%)	495 (69,4%)	266 (41,8%)	< 0,001
Diabetes mellitus, n (%)	248 (34,8%)	103 (16,2%)	< 0,001
Doença arterial coronariana, n (%)	177 (24,8%)	57 (8,9%)	< 0,001
Função renal, n (%)*			< 0,001
TFG \geq 90 mL/kg/min	68 (9,6%)	163 (25,6%)	
TFG 60-89 mL/kg/min	336 (47,2%)	301 (47,3%)	
TFG 45-59 mL/kg/min	175 (24,6%)	102 (16,0%)	
TFG 30-44 mL/kg/min	104 (14,6%)	55 (8,6%)	
TFG < 30 mL/kg/min	29 (4,1%)	15 (2,4%)	
Fração de ejeção, mediana (q1-q3)	60 (49-64)	58 (49-62)	0,297
Tamanho AE, mediana (q1-q3)	47 (42-52)	52 (48-58)	< 0,001
FA paroxística, n (%)	185 (25,9%)	129 (20,3%)	0,013
Flutter atrial	64 (9,0%)	51 (8,0%)	0,524
Tempo de ACO, mediana (q1-q3)	119 (97-154)	140 (73-215)	< 0,001
TFT Rosendaal < 65%	290 (40,7%)	374 (58,7%)	< 0,001
Antiagregação plaquetária, n (%)	90 (12,6%)	41 (6,4%)	< 0,001
Troca marcoumar-marevan, n (%)	129 (18,1%)	172 (27,0%)	< 0,001
Polifarmácia, n (%)	484 (67,9%)	305 (47,9%)	< 0,001
Insuficiência cardíaca, n (%)	250 (35,1%)	243 (38,1%)	0,240
IMC \geq 30 Kg/m ² *	228 (32,0%)	143 (22,4%)	< 0,001
AVE isquêmico prévio, (%)	117 (16,4%)	101 (15,9%)	0,782
Tromboembolismo prévio, n (%)	132 (18,5%)	131 (20,6%)	0,342
Câncer, n (%)	25 (3,5%)	7 (1,1%)	0,004
Função hepática alterada, n (%)	13 (1,8%)	9 (1,4%)	0,552
Sangramento prévio, n (%)	79 (11,1%)	85 (13,3%)	0,204
CHADS ₂ , mediana (q1-q3)	3,0 (2,0, 4,0)	2,0 (1,0, 3,0)	< 0,001
CHA ₂ DS ₂ -VASC, mediana (q1-q3)	4,0 (3,0, 5,0)	3,0 (2,0, 4,0)	< 0,001
HAS-BLED, mediana (q1-q3)	3,0 (3,0, 4,0)	3,0 (2,0, 3,0)	< 0,001
SAMe-TT ₂ R ₂ , mediana (q1-q3)	2,0 (1,0, 3,0)	2,0 (1,0, 3,0)	0,094
Taxa de Eventos			
Desfecho composto ou sangramento CR, n (%)	57 (8,0%)	61 (9,6%)	0,304
Desfecho composto, (%)	31 (4,3%)	29 (4,6%)	0,855
Evento tromboembólico, n (%)	10 (1,4%)	13 (2,0%)	0,366
Sangramento CR, n (%)	26 (3,6%)	36 (5,7%)	0,079
Óbito CVC	25 (3,5%)	17 (2,7%)	0,565

Sangramento CR = Sangramentolnicamente relevante; Óbito CVC= Óbito cardiovascular; HR=Hazard Ratio; TFG:Taxa de filtração glomerular; FA: Fibrilação atrial; ACO: Anticoagulação oral; IMC: Índice de massa corpórea;TFT:taxa de filtração glomerular;AVE:acidente vascular encefálico;AE:átrio esquerdo.

As características basais dos pacientes com FA não valvar e valvar foram diferentes, motivando a realização da análise dos desfechos de acordo estes dois grupos. Na tabela 22 observa-se a análise univariada dos pacientes com FA não valvar.

Tabela 22 - Análises univariadas para o desfecho de eficácia no grupo FA não valvar

Variáveis	Evento TE ou óbito CVC ou Sangramento CR (n=31)	
	Frequência, n (%)	HR (univariado)
Demografia		
Idade (contínua)	76,1 (13,3) †	1,03 (0,99-1,07, p=0,167)
Idade ≥ 60 anos	28 (4,3)	0,76 (0,23-2,52, p=0,658)
Idade ≥ 84 anos	9 (8,3)	2,52 (1,16-5,51, p=0,020)*
Idade 60-80 anos	15 (3,2)	referência
Idade < 60 anos	3 (5,4)	1,83 (0,53-6,37, p=0,342)
Idade ≥ 80 anos	13 (7,0)	2,45 (1,15-5,22, p=0,020)
Sexo masculino	17 (4,3)	1,01 (0,49-2,08, p=0,976)
Escolaridade fundamental	27 (4,8)	Referência
Escolaridade médio/superior	4 (2,6)	0,55 (0,19-1,57, p=0,262)
Etnia branco/amarelo	19 (4,2)	referência
Etnia preto/pardo	12 (4,5)	0,97 (0,46-2,05, p=0,946)
Comorbidades		
Hipertensão arterial	24 (3,9)	0,53 (0,23-1,24, p=0,141)
Dislipidemia	21 (4,2)	0,88 (0,41-1,88, p=0,742)
Diabetes mellitus	11 (4,4)	1,05 (0,50-2,20, p=0,907)
Doença arterial coronariana	7 (4,1)	0,97 (0,41-2,25, p=0,935)
Doença pulmonar crônica	2 (5,7)	1,45 (0,35-6,10, p=0,611)
Doença arterial periférica	1 (5,0)	1,18 (0,16-8,70, p=0,868)
TFG <45 mL/kg/min	12 (9,0)	2,99 (1,44-6,20, p=0,003)*
TFG ≥ 60 mL/kg/min	10 (2,5)	Referência
TFG 45-59 mL/kg/min	9 (5,1)	2,31 (0,92-5,81, p=0,076)
TFG <45 mL/kg/min	12 (9,0)	4,17 (1,76-9,89, p=0,001)
Fração de ejeção (contínua)	55,6 (11,6) †	0,98 (0,95-1,00, p=0,102)
Fração de ejeção < 50%	14 (7,7)	1,44 (0,67-3,07, p=0,349)
Fração de ejeção < 56%	14 (5,6)	1,60 (0,78-3,29, p=0,197)
Tamanho AE (contínua)	48,1 (8,7) †	1,04 (1,02-1,07, p<0,001)*
AE ≥ 45 mm	26 (5,8)	3,06 (1,17-8,00, p=0,022)

Não fumante	31 (4,5)	referência
Fumante atual	0 (0,0)	0,00 (0,00-Inf, p=0,997)
Não alcoolista	30 (4,3)	Referência
Alcoolista atual	1 (6,2)	1,48 (0,20-10,85, p=0,701)
Dados da FA		
FA permanente/persistente	25 (4,7)	referência
FA paroxística	6 (3,2)	0,71 (0,29-1,73, p=0,445)
FA não flutter	30 (4,6)	referência
FA flutter	1 (1,6)	0,35 (0,05-2,57, p=0,302)
Tempo de ACO prévia (contínua)	4,3 (1,5)‡	1,07 (0,84-1,34, p=0,596)
Tempo de ACO (tercil 1-3)	12 (3,3)	Referência
Tempo de ACO (< tercil 1)	8 (4,7)	1,68 (0,68-4,19, p=0,262)
Tempo de ACO (> tercil 3)	11 (6,2)	2,12 (0,92-4,89, p=0,078)
Tempo de ACO ≥ 4.7 anos	16 (6,6)	1,91 (0,93-3,90, p=0,077)*
TFT Rosendaal (contínua)	68,2 (17,9)‡	0,98 (0,96-1,00, p=0,021)
TFT Rodendaal < 65%	15 (5,2)	1,41 (0,69-2,90, p=0,342)
TFT Rodendaal < 50%	12 (11,4)	4,05 (1,95-8,42, p<0,001)*
Antiagregação plaquetária	3 (3,3)	0,77 (0,23-2,55, p=0,673)
Troca marcoumar-marevan	4 (3,1)	0,68 (0,24-1,95, p=0,474)
Fatores de risco para eventos		
Polifarmácia	24 (5,0)	1,56 (0,67-3,64, p=0,301)
Insuficiência cardíaca	14 (5,6)	1,64 (0,80-3,36, p=0,176)
IMC ≥ 30 Kg/m ²	11 (4,8)	1,04 (0,49-2,22, p=0,918)
AVE isquêmico prévio	8 (6,8)	1,90 (0,84-4,26, p=0,121)
Tromboembolismo prévio	9 (8,1)	1,96 (0,87-4,40, p=0,103)
Câncer	2 (8,0)	2,14 (0,51-8,99, p=0,299)
Função hepática alterada	2 (15,4)	4,48 (1,07-18,84, p=0,040)
Sangramento prévio	3 (3,8)	0,86 (0,26-2,84, p=0,806)

* Variáveis selecionadas para o modelo multivariado. A variável função hepática alterada não foi selecionada para o modelo multivariado pela baixa frequência de casos.

TFG: Taxa de filtração glomerular; FA: Fibrilação atrial; ACO: Anticoagulação oral; IMC: Índice de massa corpórea; TFT: taxa de filtração glomerular; AVE: acidente vascular encefálico; AE: átrio esquerdo.

Os resultados das análises multivariadas sobre o grupo de pacientes portadores de FA não valvar ressaltaram o papel do TFT <50% (HR 4,12 [IC95% 1,97-8,63]), do tamanho do átrio esquerdo (HR 1,05 [IC95%1,02-1,07]) e da TFG <45mL/Kg/min (HR 2.20 [IC95% 1,01-4,77]) como fatores de risco independentes para o desfecho composto de eficácia, conforme apresentado na tabela 23.

Tabela 23- Análises multivariadas para o desfecho de eficácia no grupo FA não valvar

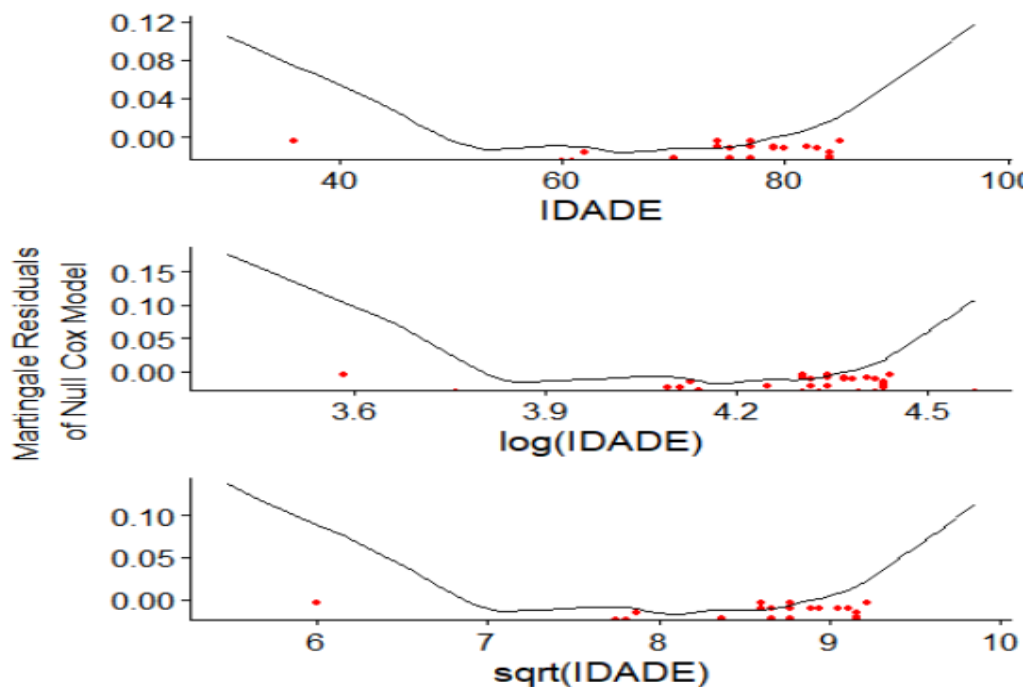
	Hazard Ratio (IC95%) *	p
TFT Rosendaal < 50%	4,12 (1,97-8,63)	< 0,001
TFG < 45 mL/kg/min	2,20 (1,01-4,77)	0,046
Tamanho AE (continua)	1,05 (1,02-1,07)	< 0,001

* n=712; Índice C=0,755 (±0,05)

Modelo estratificado por idade ≥ 84 anos. Esta variável embora significativa violou o pressuposto de proporcionalidade dos riscos.

A figura 12 apresenta a distribuição da idade segundo resíduos do modelo de Cox para o desfecho de eficácia na população com FA não valvar.

Figura 12- Distribuição da idade segundo resíduos do modelo de Cox para o desfecho de eficácia nos pacientes com FA não valvar



Os resultados das análises multivariadas sobre o grupo de pacientes portadores de FA não valvar ressaltaram o papel do TFT <50% (HR 2,54 [IC95% 1,42-4,54]), do tamanho do átrio esquerdo (HR 1,03 [IC95% 1,01-1,05]) e do histórico de sangramento prévio (HR 2,25 [IC95% 1,21-4,17]) como fatores de risco independentes para o desfecho composto de eficácia e segurança, conforme apresentado na tabela 24.

Tabela 24- Análises multivariadas para o desfecho composto de eficácia e segurança no grupo FA não valvar

	Hazard Ratio (IC95%) *	p	Hazard Ratio (IC95%) ajustado †	p
TFT Rosendaal < 50%	2,54 (1,42-4,54)	0,002	2,64 (1,47-4,76)	0,001
Sangramento prévio	2,25 (1,21-4,17)	0,010	2,18 (1,17-4,07)	0,015
Tamanho AE (continua)	1,03 (1,01-1,05)	0,001	1,04 (1,02-1,06)	0,001

* n=713; Índice C=0,673 (±0,04)

† Ajustado por: Idade, sexo, Polifarmácia e Neoplasia. Índice C=0,671 (±0,04)

Na tabela 25 observam-se as análises univariadas dos pacientes com FA valvar.

Tabela 25- Análises univariadas para o desfecho de eficácia no grupo FA valvar

Variáveis	Evento TE ou óbito CVC ou Sangramento maior e/ou CR (n=26)	
	Frequência, n (%)	HR (univariado)
Demografia		
Idade (contínua)	62,2 (11,8)	0,98 (0,95-1,01, p=0,258)
Idade ≥ 60 anos	16 (3,7)	0,54 (0,26-1,12, p=0,097)
Idade ≥ 59 anos	16 (3,6)	0,45 (0,22-0,94, p=0,033)*
Sexo masculino	17 (4,3)	1,01 (0,49-2,08, p=0,976)
Escolaridade fundamental	10 (4,4)	Referência
Escolaridade médio/superior	25 (4,8)	0,54 (0,16-1,78, p=0,310)
Etnia branco/amarelo	3 (2,6)	Referência
Etnia preto/pardo	21 (5,3)	0,62 (0,27-1,40, p=0,248)
Comorbidades		
Hipertensão arterial	18 (4,5)	1,04 (0,49-2,20, p=0,923)
Dislipidemia	11 (4,1)	0,91 (0,43-1,92, p=0,799)
Diabetes mellitus	7 (6,8)	1,63 (0,69-3,81, p=0,263)
Doença arterial coronariana	4 (8,2)	2,24 (0,78-6,47, p=0,135)
Doença pulmonar crônica	1 (3,3)	0,64 (0,09-4,74, p=0,666)
Doença arterial periférica	1 (12,5)	2,24 (0,30-16,52, p=0,428)
TFG <45 mL/kg/min	6 (8,6)	2,15 (0,88-5,29, p=0,094)*
TFG ≥ 90 mL/kg/min	9 (5,5)	Referência
TFG 60-89 mL/kg/min	11 (3,7)	0,62 (0,26-1,50, p=0,287)
TFG 45-59 mL/kg/min	3 (2,9)	0,51 (0,14-1,90, p=0,318)
TFG 30-44 mL/kg/min	4 (7,3)	1,24 (0,38-4,04, p=0,719)

TFG <30 mL/kg/min	2 (13,3)	2,75 (0,59-12,79, p=0,196)
Fração de ejeção (contínua)	54,9 (10,5)†	0,98 (0,95-1,00, p=0,102)
Fração de ejeção < 47%	8 (6,0)	1,49 (0,66-3,36, p=0,338)
Fração de ejeção < 50%	9 (5,5)	1,60 (0,78-3,29, p=0,197)
Tamanho AE (contínua)	53,9 (10,4)†	1,00 (0,97-1,04, p=0,793)
AE ≥ 48 mm	24 (5,0)	1,60 (0,61-4,20, p=0,337)
Não fumante	29 (4,7)	Referência
Fumante atual	0 (0,0)	0,00 (0,00-Inf, p=0,997)
Não alcoolista	28 (4,4)	Referência
Alcoolista atual	1 (16,7)	5,33 (0,72-39,48, p=0,101)
Dados da FA		
FA permanente/persistente	24 (4,7)	Referência
FA paroxística	5 (3,9)	0,90 (0,34-2,35, p=0,825)
FA não flutter	26 (4,4)	Referência
FA flutter	3 (5,9)	1,28 (0,39-4,22, p=0,688)
Tempo de ACO prévia (contínua)	4,8 (2,7)†	1,04 (0,91-1,39, p=0,592)
Tempo de ACO (tercil 1-3)	16 (5,0)	Referência
Tempo de ACO (< tercil 1)	6 (3,8)	0,80 (0,31-2,05, p=0,643)
Tempo de ACO (> tercil 3)	7 (4,4)	0,82 (0,34-2,00, p=0,665)
Tempo de ACO ≥ 8 anos	7 (6,5)	1,48 (0,63-3,46, p=0,370)
TFT Rosendaal (contínua)	60,2 (18,8)†	1,00 (0,98-1,02, p=0,830)
TFT Rodendaal < 65%	16 (4,3)	0,79 (0,38-1,64, p=0,519)
TFT Rodendaal < 67%	21 (5,2)	1,42 (0,63-3,22, p=0,395)
Antiagregação plaquetária	3 (7,3)	1,89 (0,57-6,24, p=0,298)
Troca marcoumar-marevan	11 (6,4)	1,55 (0,73-3,29, p=0,249)
Prótese mecânica	19 (4,5)	1,03 (0,48-2,21, p=0,944)
Fatores de risco para eventos		
Polifarmácia	17 (5,6)	1,52 (0,73-3,18, p=0,267)
Insuficiência Cardíaca	14 (5,8)	1,59 (0,77-3,30, p=0,211)
IMC ≥ 30 Kg/m ²	5 (3,5)	0,77 (0,29-2,03, p=0,601)
AVE isquêmico prévio	10 (9,0)	2,37 (1,10-5,10, p=0,028)*
Tromboembolismo prévio	9 (8,6)	2,12 (0,96-4,65, p=0,062)*
Câncer	0 (0,0)	0,00 (0,00-Inf, p=0,996)
Função hepática alterada	0 (0,0)	0,00 (0,00-Inf, p=0,997)
Sangramento prévio	3 (3,5)	0,80 (0,24-2,64, p=0,712)

* Variáveis selecionadas para o modelo multivariado.

Sangramento CR = Sangramento clinicamente relevante; Óbito CVC = Óbito cardiovascular; HR=Hazard Ratio; TFG:Taxa de filtração glomerular; FA: Fibrilação atrial; ACO: Anticoagulação oral; IMC: Índice de massa corpórea;TFT:taxa de filtração glomerular;AVE:acidente vascular encefálico;AE:átrio esquerdo.

Em relação ao desfecho de eficácia, os resultados da análise multivariada sobre o grupo de pacientes portadores de FA valvar ressaltaram o papel da idade ≥ 59 anos (HR 0,38 [IC95% 0,18-0,81]) como fator protetor para a ocorrência do desfecho, e ao contrário, a TFG < 45 mL/kg/min (HR 2,84 [IC95%1,11-7,25]) como fator de risco independente para a ocorrência do desfecho, conforme apresentado na tabela 26.

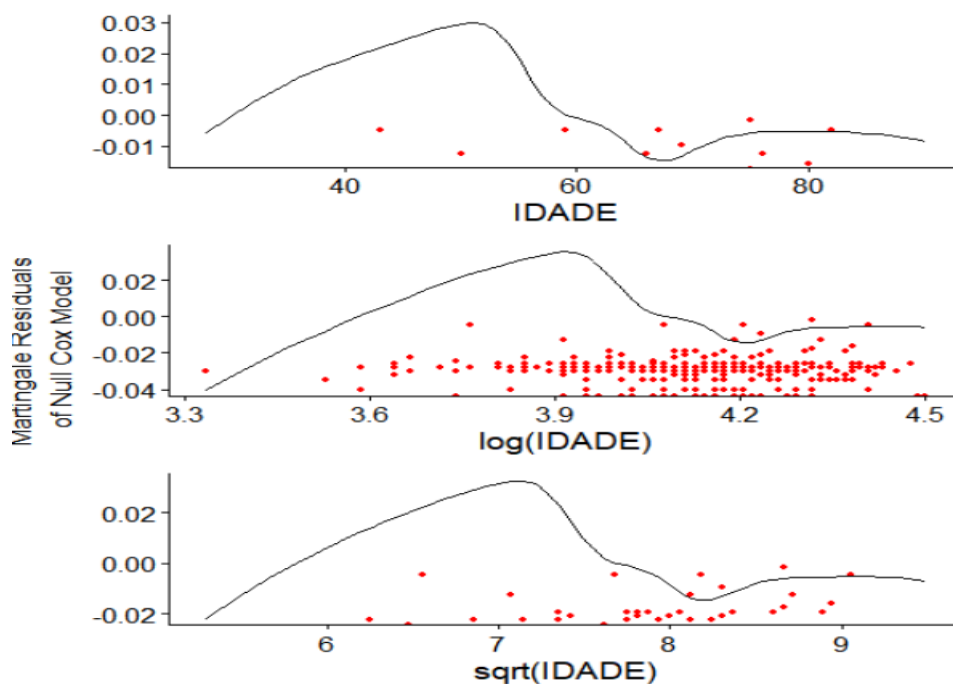
Tabela 26- Análises multivariadas para o desfecho de eficácia no grupo FA valvar

	Hazard Ratio (IC95%) *	p
Idade ≥ 59 anos	0,38 (0,18-0,81)	0,013
TFG < 45 mL/Kg/min	2,84 (1,11-7,25)	0,029

* n=636; Índice C=0,629 ($\pm 0,05$). TFG=Taxa de filtração glomerular

A figura 13 apresenta a distribuição da idade segundo resíduos do modelo de Cox para o desfecho de eficácia na população com FA valvar.

Figura 13- Distribuição da idade segundo resíduos do modelo de Cox para o desfecho de eficácia nos pacientes com FA valvar



Dentre os portadores de FA de origem valvar o histórico de tromboembolismo prévio (HR 1,73 [IC95% 1,00-3,01]), TFT <38% (HR 2,08 [IC95% 1,10-3,92]), TFG <45 mL/kg/min (HR 1,93 [IC95% 1,00-3,73]) e DM (HR 1,83 [IC95% 1,03-3,25]) foram fatores de risco independentes para o desfecho composto de eficácia e segurança, conforme apresentado na tabela 27.

Tabela 27- Análises multivariadas para o desfecho composto de eficácia e segurança considerando o grupo FA valvar

	Hazard Ratio (IC95%) *	p	Hazard Ratio (IC95%) ajustado †	p
TFT Rosendaal < 38%	2,08 (1,10-3,92)	0,024	1,96 (1,02-3,74)	0,042
Tromboembolismo prévio	1,73 (1,00-3,01)	0,052	1,78 (1,02-3,11)	0,044
Diabetes mellitus	1,83 (1,03-3,25)	0,040	1,71 (0,93-3,13)	0,083
TFG < 45 mL/Kg/min	1,93 (1,00-3,73)	0,050	2,09 (1,04-4,19)	0,039

* n=636; Índice C=0,649 (±0,03)

† Ajustado por: Idade, sexo, Polifarmácia e Neoplasia. Índice C=0.659 (±0.03)

4.6 Análise dos pacientes que realizaram troca de femprocumona para varfarina

Durante o seguimento dos pacientes houve uma interrupção da comercialização de femprocumona no mercado brasileiro por decisão da indústria farmacêutica, portanto, do total de pacientes incluídos no estudo, 301 (22,3%) que estavam em uso do fármaco realizaram a troca para varfarina.

Observou-se que a média do TFT antes da troca era de 66,63%, passando para 50,25% após a troca, com significância estatística ($p < 0,001$), como demonstrado na tabela 28.

Tabela 28- Descrição dos pacientes que realizaram troca de femprocumona para varfarina

Variável	Total FA n = 1.350 (100%)	P
Troca do fármaco, n (%)	301 (22,3)	<0,001
TFT antes da troca		
Média ± DP	66,8 ± 19,3	
Mediana (variação)	69,2 (0 - 100)	
TFT após a troca		
Média ± DP	50,5 ± 19,7	
Mediana (variação)	51,3 (0 - 100)	

5 DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a eficácia e segurança dos AVK em 1.350 pacientes com fibrilação ou flutter atrial valvar e não valvar atendidos em um hospital do SUS, os quais refletem a prática nesse cenário clínico. Ressaltamos as características demográficas encontradas na população estudada, incluindo idade mediana de 70 anos, um predomínio de mulheres e de etnia branca, com uma renda familiar mensal e nível de escolaridade muito baixos.

Em seguimento mediano de 17 meses, totalizando 1.950 pessoas-ano, observamos TFT de 65% e uma prevalência elevada de comorbidades, principalmente HAS, IC, DM, obesidade e disfunção renal, correspondendo a dados observados na literatura, como fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de FA¹⁰. Além disso, observamos frequência alta de polifarmácia e de histórico de sangramento ou tromboembolismo.

As análises de incidência de eventos identificaram que a ocorrência do desfecho primário de eficácia foi observado em 4,4% da amostra, com uma incidência cumulativa em 2 anos de 7,4%, semelhante à taxa anualizada do desfecho de eficácia encontrada no grupo de pacientes em uso de varfarina do estudo *Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation* (ENGAGE-AF), que foi de 4,43%⁸⁶.

Os fatores de risco independentes para a ocorrência do desfecho primário de eficácia foram evento tromboembólico prévio, TFT $\leq 50\%$ e taxa de filtração glomerular inferior a 45 mL/kg/min.

O histórico de evento tromboembólico como fator de risco independente para a ocorrência de novos eventos isquêmicos foi relatado por Lip e colaboradores como um dos principais fatores de risco para tromboembolismo nos estudos para validação dos escores de risco CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc¹². Além disso, no registro *Global Anticoagulant Registry in the FIELD–Atrial Fibrillation* (GARFIELD-AF), o histórico de AVE isquêmico ou AIT prévios esteve associado a risco significativamente maior de mortalidade por todas as causas⁸⁷.

Em relação ao TFT reduzido, Haas e colaboradores observaram no mesmo registro, que pacientes em uso de varfarina com TFT $< 65\%$ apresentavam risco 2,6 vezes maior para AVE isquêmico e 2,4 vezes maior para mortalidade por todas as causas, em comparação com pacientes com níveis de TFT considerados adequados⁸⁸. Adicionalmente, em estudo publicado por Jones e colaboradores foi

demonstrado que a redução de 10% no TFT esteve associada com um aumento no risco de mortalidade em 29%, de AVE em 10% e de outros eventos tromboembólicos em 12%⁸⁹.

Quanto à disfunção renal, corroborando com os nossos achados, meta-análise de estudos em indivíduos com insuficiência renal em estágio terminal demonstrou que a varfarina não ofereceu redução na taxa de óbitos ou eventos isquêmicos para este perfil de pacientes e, por outro lado, aumentou a incidência de sangramentos⁹⁰.

Em relação ao desfecho primário de segurança (composto por sangramento maior e/ou clinicamente relevante) avaliados pelos critérios da ISTH, observamos taxa de incidência anual de 3,24% (IC95% 2,47-4,14), menor que a demonstrada nos pacientes em uso de varfarina do estudo ENGAGE-AF, que apresentou taxa de 13,02%⁸⁶. Deve ser salientado que os dados do presente estudo refletem a prática clínica por meio de estudo observacional, o qual tem características diferentes de estudos randomizados por não existir seleção de pacientes. Complementarmente, os achados do presente estudo foram semelhantes às taxas encontradas em revisão sistemática de estudos randomizados de pacientes em uso de varfarina em comparação com aqueles sem uso do anticoagulante, onde se observou que a frequência média anual de sangramento maior foi de 3,0% (IC 95%, 2,6%-3,4%); e de sangramentos maiores e menores de 9,6% (IC 95%, 8,8%-10,3%)⁹¹.

Na análise multivariada, identificamos que os pacientes portadores de prótese valvar mecânica (HR=2.10 [IC95% 1.23-3.57]) ou com histórico de sangramento prévio (HR=2.51 [IC95% 1.41-4.46]) apresentaram maior risco de sangramento maior e/ou clinicamente relevante durante o seguimento do estudo. Este resultado é semelhante ao encontrado por Priksri e colaboradores, onde o TFT <60%, a presença de valva mecânica na posição mitral, de câncer ativo e idade ≥ 65 anos, foram fatores de risco independentes para sangramento relacionado à varfarina⁹².

Neste estudo, a disfunção renal grave não se associou ao aumento de sangramento maior ou clinicamente relevante, ao contrário do observado em outros estudos da literatura^{94,94}. Como encontrado por Lip e colaboradores em uma coorte de 7.329 pacientes com FA onde a análise multivariada dos dados dos estudos SPORTIF (*Stroke Prevention Using an ORal Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation*) III e V, que avaliou o uso de varfarina em comparação com ximelagratana, observou a presença de insuficiência renal (TFG <50mL/Kg/min) como um dos fatores associados à ocorrência de sangramento⁹⁵.

Em relação ao desfecho composto de eficácia e segurança (composto por óbito cardiovascular ou eventos tromboembólicos ou sangramento maior e/ou clinicamente relevante), observou-se taxa de 8,7% ao ano, com incidência cumulativa em 2 anos de 14,8%. Esta incidência foi um pouco superior às taxas encontradas no grupo de pacientes em uso de varfarina dos estudos RE-LY e ENGAGE-AF, que foram de 7,64% e 8,11% ao ano, respectivamente^{86,96}. Em estudo populacional realizado na Suécia demonstrou-se benefício líquido de 43% a favor do tratamento com varfarina para evitar desfecho composto de acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorragia intracraniana (OR 0,57 [IC95% 0,50-0,64]) em comparação com os pacientes sem uso do anticoagulante⁹⁷.

Os resultados do estudo revelaram que os principais fatores independentes associados à ocorrência do desfecho composto de eficácia e segurança foram: histórico de sangramento prévio, TFT <41% e tamanho do átrio esquerdo >44mm. Estes achados são comparáveis aos dados descritos na literatura por representarem fatores de risco tanto para eventos tromboembólicos quanto para sangramento^{70,98}. Dado semelhante foi encontrado por Kiliç e colaboradores em estudo que avaliou a eficácia e segurança da varfarina em clínicas da Turquia, que encontrou como preditores independentes desses desfechos, a história de sangramento prévio e controle do RNI realizado por clínicas generalistas com TFT inferior a 50%⁹⁹.

Como também no registro ORBIT-AF com mediana de TFT de 68% observou-se que pacientes em maior risco de acidente vascular cerebral e sangramento eram menos propensos a estar na faixa terapêutica¹⁰⁰. Por outro lado, uma meta-análise de 31 estudos com varfarina confirmou que o aumento do TFT médio está associado a uma taxa menor de sangramento maior, AVE isquêmico e embolia sistêmica¹⁰¹.

Ao avaliarmos a ocorrência dos desfechos secundários observamos que a taxa de óbitos durante o período de seguimento do estudo foi de 6,2%, sendo maior do que as encontradas no grupo varfarina nos grandes estudos pivotais com os DOACs. No ensaio clínico RE-LY a taxa de mortalidade total foi de 4,13%, no estudo *Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation* (ROCKET-AF) de 4,9% e no estudo *Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation* (ARISTOTLE) de 3,94%^{96,102,103}.

Os resultados do presente estudo provavelmente refletem dados da prática clínica, onde os pacientes apresentam incidência maior de comorbidades, diferentemente dos estudos randomizados onde os pacientes são selecionados. Em

relação à mortalidade cardiovascular a taxa no estudo atual foi de 3,1% semelhante a do estudo ENGAGE-AF que foi de 3,17%⁸⁶.

Em relação à incidência anual de eventos tromboembólicos encontrada neste estudo que foi de 1,18% (IC95% 0,75-1,77), sendo menor do que as observadas nos pacientes em uso de varfarina nos ensaios clínicos com DOACs: RE-LY taxa de 1,69%, ROCKET-AF de 2,2%, ARISTOTLE de 1,27% e ENGAGE-AF de 1,50%, como também no estudo que comparou varfarina com ácido acetilsalicílico ou placebo onde a taxa de eventos tromboembólicos foi de 1,40%^{86,96,102,103}.

Quanto ao sangramento maior, observamos incidência anual de 1,29% (IC95% 0,83-1,90), sendo menor do que as taxas observadas nos pacientes em uso de varfarina dos estudos RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE e ENGAGE-AF que foram respectivamente de 3,36%, 3,4%, 3,09% e 3,43%, e de estudo populacional canadense com seguimento de 5 anos de pacientes em uso de varfarina que encontrou uma taxa de 3,8%^{86,96,102,103}.

A incidência anual de eventos clínicos aumentou gradativamente de acordo com as maiores pontuações nos escores prognósticos CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc e HAS-BLED, como observado nos estudos que validaram os escores de risco para tromboembolismo e sangramento na prática clínica.^{10,11}

Observamos que pontuações mais altas nos escores de risco para tromboembolismo, CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc, estiveram associadas a incidência maior de sangramento maior ou clinicamente relevante, como observado na literatura, já que os riscos de AVE e sangramento se correlacionam entre si^{10,12}. Contudo, o escore de risco para sangramento HAS-BLED superou os escores CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc na incidência de sangramento maior e clinicamente relevante, o que também ficou evidente na revisão sistemática de Zhu e colaboradores⁶⁵.

O benefício clínico da varfarina está associado com a proporção de tempo que os valores de RNI são mantidos dentro do intervalo terapêutico¹⁰⁴. Como relatado anteriormente, o TFT avaliado pelo método de Rosendaal foi de 65% neste estudo, semelhante às porcentagens encontradas nos braços de alocação para varfarina nos estudos RE-LY com 64%, ARISTOTLE com 66% e ENGAGE-AF com 68,4%, e maior que a do estudo ROCKET-AF, que apresentou mediana de 58%^{86,96,102,103}.

Dados do grupo de pacientes em uso de varfarina do estudo RE-LY demonstraram que o TFT foi de 62,4% na Europa Ocidental, 50,9% na América do Norte, mas ficou entre 32% e 40% na Índia, China, Sudeste Asiático e África (P

$<0,001$)¹⁰⁵. Estudo realizado na Lituânia também revelou um TFT de 40%¹⁰⁶. Ademais, muitos estudos brasileiros demonstraram níveis de TFT em pacientes em uso de varfarina distantes dos níveis desejados, em média inferior a 50%^{107,108,109}.

No presente estudo os valores de TFT foram significativamente menores entre os pacientes com dois ou mais pontos no escore SAME-TT₂R₂ e estes resultados são comparáveis aos dados observados em estudos que validaram este escore em outros países, ainda que a nossa população não seja composta por caucasianos isoladamente⁶¹. Este escore pode identificar pacientes com FA que necessitarão de intervenções adicionais para atingir um TFT adequado (SAME-TT₂R₂ com pontuação ≥ 2), sendo esses possíveis candidatos para o uso de DOAC na ausência de contraindicações, tais como prótese mecânica ou estenose mitral moderada a grave¹¹⁰.

O tempo de uso do AVK até o momento da inclusão no estudo não esteve associado com a ocorrência de eventos clínicos.

Do total de pacientes, aproximadamente 10% utilizavam antiagregante plaquetário, na grande maioria ácido acetilsalicílico, associado ao anticoagulante, entretanto este fato não se associou com aumento do risco de sangramento neste grupo, ao contrário do descrito na literatura¹¹¹. Este achado ocorreu provavelmente por termos um número pequeno de pacientes para a realização desta análise.

Em relação ao nível de escolaridade, observou-se que 73% da amostra havia estudado até o nível de ensino fundamental, e que 7% não eram alfabetizados no momento da inclusão no estudo. Entretanto, o nível de escolaridade menor não esteve associado com a ocorrência dos desfechos clínicos. Estes resultados são semelhantes ao observado por Hofmann e colaboradores que encontraram uma incidência cumulativa de 3 anos de TEV recorrente e sangramento maior, sem diferença entre as três categorias educacionais nos pacientes em uso de anticoagulantes¹¹².

A população do estudo apresentou renda familiar mensal de até dois salários-mínimos em mais de 58% dos pacientes e este achado não foi associado à ocorrência de eventos tromboembólicos ou hemorrágicos. Dlott e colaboradores demonstraram que a renda mais baixa foi um fator associado a um pior controle do anticoagulante, entretanto, não conseguiu associar à ocorrência de desfechos clínicos¹¹³.

Ao avaliarmos a relação entre idade e risco de desfechos clínicos observamos diferenças importantes nas características dos pacientes segundo a faixa etária (60-

80 anos, < 60 anos e >80 anos). Sobretudo na frequência de pacientes com FA valvar, mais frequente entre os mais jovens, o que denota a prevalência da etiologia da febre reumática na nossa população. Como também, a necessidade de troca do anticoagulante, femprocumona para varfarina, já que na nossa instituição evitávamos a prescrição de femprocumona para os mais idosos por questões de segurança. Por outro lado, a incidência de comorbidades e o tempo dentro da faixa terapêutica adequada foi maior entre os mais idosos.

O risco do desfecho de eficácia de acordo com a distribuição de idade aponta para um incremento acentuado do risco nos pacientes mais velhos, a partir da oitava década de vida, com uma incidência maior de comorbidades. Este dado é semelhante ao observado em uma análise post-hoc usando os dados do Registro J-RHYTHM que incluiu 7.406 pacientes com FA não valvar em uso de varfarina, e descobriu uma taxa de eventos tromboembólicos maior nos mais idosos (70-84 anos) em comparação com aqueles em faixas etárias mais baixas (<70 anos)⁹¹.

Paradoxalmente, também encontramos risco aumentado para a ocorrência do desfecho primário de eficácia nos pacientes com menos de 60 anos, quando comparados com aqueles com idade entre 60 e 80 anos. Na nossa amostra, 78,9% dos pacientes com menos de 60 anos pertenciam ao grupo com FA valvar. Renda e colaboradores, em metanálise que comparou pacientes com FA valvar versus não valvar em uso de DOAC ou varfarina, observou que aqueles com FA e doença valvar em média apresentam risco mais elevado para eventos cardiovasculares e maior frequência de sangramento maior e mortalidade por todas as causas do que aqueles com FA não valvar¹¹⁴.

Notadamente, observamos na amostra global que existe uma relação entre a distribuição de idade e o risco de desfecho de eficácia com formato em U, com o risco aumentado entre os mais jovens e mais idosos.

Comparação entre os grupos fibrilação atrial valvar e não valvar

Ao analisarmos separadamente os pacientes com FA valvar (47,2%) e não valvar (52,8%), observamos que aqueles com FA de origem valvar eram notadamente mais jovens no momento da inclusão, com maior proporção de mulheres. Estes dados revelam a influência da doença reumática na nossa população com doença valvar, que permanece como um problema relevante em muitos países em desenvolvimento como o Brasil.

Dentre os portadores de FA de origem valvar, os resultados em relação ao desfecho de eficácia ressaltaram o papel da idade ≥ 59 anos como fator protetor para a ocorrência do desfecho, e ao contrário, a TFG $<45\text{mL/Kg/min}$ como preditor de risco independente para a ocorrência do desfecho. Enquanto o histórico de tromboembolismo prévio, TFT $<38\%$ e a disfunção renal com TFG $<45\text{mL/kg/min}$ foram fatores de risco independentes para a ocorrência do desfecho composto de eficácia e segurança. Estes preditores para a ocorrência dos desfechos clínicos não diferiram dos resultados da amostra global com FA.

Os pacientes com FA não valvar apresentavam idade mais avançada e prevalência maior de comorbidades, com pontuação dos escores de risco para tromboembolismo (CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc) e de sangramento (HAS-BLED) mais elevada em comparação com aqueles com FA valvar, resultado diametralmente oposto ao encontrado no Registro *The Loire Valley (the Loire Valley Atrial Fibrillation Project)* onde os pacientes com doença valvar eram mais idosos, tinham escore CHA₂DS₂-VASc mais elevado e apresentavam maior risco de eventos tromboembólicos do que pacientes sem valvopatia¹¹⁵. Nossos achados ocorreram possivelmente porque o grupo de pacientes com doença valvar é formado na sua grande maioria por pacientes com doença valvar de origem reumática, e não degenerativa.

Os resultados das análises multivariadas sobre o grupo de pacientes portadores de FA não valvar ressaltaram o papel do TFG $<50\%$, do tamanho do átrio esquerdo e do histórico de sangramento prévio como fatores de risco independentes para o desfecho composto de eficácia e segurança, enquanto o TFG $<50\%$, o tamanho do átrio esquerdo e TFG $<45\text{ mL/kg/min}$ como preditores para o desfecho de eficácia. Estes resultados foram semelhantes aos encontrados na população total do estudo.

Em relação à troca do anticoagulante femprocumona para varfarina durante o estudo, observamos que houve interferência no TFT dos pacientes que era, em média, de 66,8% antes da substituição, passando para 50,5% após a mudança, com significância estatística ($p < 0,001$). Apesar de ambos serem derivados cumarínicos, possuem farmacocinéticas distintas, com potência e tempo de ação diferentes, o que demandou ajustes de dose para se alcançar a faixa terapêutica ideal para cada paciente. Entretanto, nas análises multivariadas esta troca não se apresentou como preditor para a ocorrência de desfechos clínicos.

Encontramos ainda, que 35,5% dos pacientes mais jovens realizaram a troca do anticoagulante femprocumona para varfarina em comparação com apenas 3,9% daqueles com mais de 80 anos. Os pacientes mais idosos apresentaram maior frequência de TFT adequado (>65%) em comparação com os mais jovens. Entretanto, não podemos extrapolar que a frequência maior de troca do anticoagulante nos mais jovens tenha influenciado este resultado, por não ter sido objeto da nossa análise.

6 LIMITAÇÕES

O presente estudo apresenta alguns pontos fortes e algumas limitações.

Como ponto forte, destacamos o fato desta coorte de pacientes representar uma das maiores e de maior seguimento entre os estudos de prática clínica no Brasil e com adjudicação independente dos óbitos.

Em relação às limitações, trata-se de estudo observacional sem grupo comparador em uso de outro controle ou tratamento, de tal maneira que apenas associações puderam ser concluídas.

Foi realizado em um único centro e os eventos tromboembólicos e de sangramento não foram adjudicados.

Avaliamos o escose SAMe-TT₂R₂ em população miscigenada, de não-caucasianos.

Conclusões

7 CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo permitem as seguintes conclusões:

- O uso crônico de AVK (varfarina e femprocumona) em pacientes com fibrilação ou flutter atrial valvar e não valvar foi associado a um baixo risco de desfechos clinicamente relevantes, revelando-se estratégia eficaz e segura na população estudada, composta por pacientes com renda familiar e nível de escolaridade baixos e com grau elevado de comorbidades.
- Os principais preditores associados à ocorrência dos desfechos foram histórico de evento tromboembólico ou sangramento, disfunção renal, níveis baixos de TFT e átrio esquerdo aumentado;
- A incidência anual de eventos clínicos aumentou gradativamente de acordo com maiores pontuações dos escores prognósticos CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc e HAS-BLED;
- O TFT baixo esteve associado com a ocorrência dos desfechos clínicos de eficácia e composto de eficácia e segurança nos pacientes com FA valvar e não valvar.

Referências Bibliográficas

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV. et al.. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001 May 9;285(18):2370-5.
3. de Moraes ERFL, Cirenza C, Lopes RD, Carvalho AC, Guimaraes PO, Rodrigues AAE, et al. Prevalence of atrial fibrillation and stroke risk assessment based on telemedicine screening tools in a primary healthcare setting. *Eur J Intern Med*. 2019 Sep;67:36-41.
4. Zimmerman LI, Fenelon G, Martinelli Filho M, Grupi C, Atié J, Lorga Filho A, et al. Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol* 2009;92(6 supl.1):1-39.
5. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991 Aug;22(8):983-8.
6. Lip G, Freedman B, De Caterina R, Potpara TS. Stroke prevention in atrial fibrillation: Past, present and future. Comparing the guidelines and practical decision-making. *Thromb Haemost*. 2017 Jun 28;117(7):1230-1239.
7. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. CHD Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018 Mar 20;137(12):e67-e492.
8. Lobo PA, Zanon VB, Lara D, Freire VB, Nozawa CA, Andrade JVB, et al. Epidemiologia do acidente vascular cerebral isquêmico no Brasil no ano de 2019, uma análise sob a perspectiva da faixa etária. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, 2021 Jan/Feb; 4(1): 3498-3505.
9. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. Focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019 Jul 9;140(2):e125-e151.

10. Pisters R, Lane DA, Marin F, Camm AJ, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation. *Circ J*. 2012;76(10):2289-304.
11. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001 Jun 13;285(22):2864-70.
12. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010 Feb;137(2):263-72.
13. Blann AD, Landray MJ, Lip GY. ABC of antithrombotic therapy: An overview of antithrombotic therapy. *BMJ*. 2002 Oct 5;325(7367):762-5.
14. Whitlock RP, Sun JC, Fries SE, Rubens FD, Teoh KH. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e576S-e600S.
15. Tomasdottir M, Friberg L, Hijazi Z, Lindbäck J, Oldgren J. Risk of ischemic stroke and utility of CHA₂ DS₂ -VASc score in women and men with atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2019 Oct;42(10):1003-1009.
16. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Atualização das diretrizes brasileiras de valvopatias – 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 115(4):720-775.
17. Hirésh J. Oral anticoagulant drugs. *N Engl J Med*. 1991 Jun 27;324(26):1865-75.
18. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Atualização das diretrizes brasileiras de valvopatias: abordagem das lesões anatomicamente importantes. *Arq Bras Cardiol* 2017; 109(6Supl.2):1-34.
19. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021 Feb 2;143(5):e72-e227.
20. Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, Edvardsen T, Delgado V, Dulgheru R, et al. Avaliação por imagem das próteses valvares cardíacas. *Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc*. 2018;31(1):4-56.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informação do SUS – DATASUS. Acesso em 22 de abril de 2017. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sih/cnv/qgbr.def>.

22. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017 Jun 20;135(25):e1159-e1195.
23. Lorga Filho AM, Azmus AD, Soeiro AM, Quadros AS, Avezum Junior A, Marques AC, et al. Diretrizes brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2013;101(3):01-95.
24. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012 Nov;33(21):2719-47.
25. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014 Dec 2;130(23):e199-267.
26. Fauchier L, Philippart R, Clementy N, Bourguignon T, Angoulvant D, Ivanes F, Babuty D, et al. How to define valvular atrial fibrillation? *Arch Cardiovasc Dis*. 2015 Oct;108(10):530-9.
27. Lim GB. Milestone 2: Warfarin: from rat poison to clinical use. *Nat Rev Cardiol*. 2017 Dec 14. doi: 10.1038/nrcardio.2017.172. Epub ahead of print.
28. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994 Jul 11;154(13):1449-57.
29. Atwood JE, Albers GW. Anticoagulation and atrial fibrillation. *Herz*. 1993 Feb;18(1):27-38.
30. Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(12):1227-46.
31. Friedman PA, Rosenberg RD, Hauschka PV, Fitz-James A. A spectrum of partially carboxylated prothrombins in the plasmas of coumarin-treated patients. *Biochim Biophys Acta*. 1977 Sep 27;494(1):271-6.
32. Nelsestuen GL. Role of gamma-carboxyglutamic acid. An unusual protein transition required for the calcium-dependent binding of prothrombin to phospholipid. *J Biol Chem*. 1976 Sep 25;251(18):5648-56.

33. Borowski M, Furie BC, Bauminger S, Furie B. Prothrombin requires two sequential metal-dependent conformational transitions to bind phospholipid. Conformation-specific antibodies directed against the phospholipid-binding site on prothrombin. *J Biol Chem*. 1986 Nov 15;261(32):14969-75.
34. Whitlon DS, Sadowski JA, Suttie JW. Mechanism of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. *Biochemistry*. 1978 Apr 18;17(8):1371-7.
35. Malhotra OP, Nesheim ME, Mann KG. The kinetics of activation of normal and gamma-carboxyglutamic acid-deficient prothrombins. *J Biol Chem*. 1985 Jan 10;260(1):279-87.
36. O'Reilly RA, Aggeler PM. Determinants of the response to oral anticoagulant drugs in man. *Pharmacol Rev*. 1970 Mar;22(1):35-96.
37. Viganò S, Mannucci PM, Solinas S, Bottasso B, Mariani G. Decrease in protein C antigen and formation of an abnormal protein soon after starting oral anticoagulant therapy. *Br J Haematol*. 1984 Jun;57(2):213-20.
38. Wessler S, Gitel SN. Warfarin. From bedside to bench. *N Engl J Med*. 1984 Sep 6;311(10):645-52.
39. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL; American Heart Association/American College of Cardiology Foundation. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2003 May 7;41(9):1633-52.
40. Patel P, Weitz J, Brooker LA, Paes B, Mitchell L, Andrew M. Decreased thrombin activity of fibrin clots prepared in cord plasma compared with adult plasma. *Pediatr Res*. 1996 May;39(5):826-30.
41. O'Reilly RA. Vitamin K and the oral anticoagulant drugs. *Annu Rev Med*. 1976;27:245-61.
42. Breckenridge A. Oral anticoagulant drugs: pharmacokinetic aspects. *Semin Hematol*. 1978 Jan;15(1):19-26.
43. Kelly JG, O'Malley K. Clinical pharmacokinetics of oral anticoagulants. *Clin Pharmacokinet*. 1979 Jan-Feb;4(1):1-15.
44. O'Reilly RA. Warfarin metabolism and drug-drug interactions. *Adv Exp Med Biol*. 1987;214:205-12.
45. Breckenridge A, Orme M, Wesseling H, Lewis RJ, Gibbons R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the enantiomers of warfarin in man. *Clin Pharmacol Ther*. 1974 Apr;15(4):424-30.

46. O'Reilly RA. Studies on the optical enantiomorphs of warfarin in man. *Clin Pharmacol Ther.* 1974 Aug;16(2):348-54.
47. Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(12):1227-46.
48. Hausteiner KO. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral anticoagulants, especially phenprocoumon. *Semin Thromb Hemost.* 1999;25(1):5-11.
49. Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gage BF, Scott SA, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2011 Oct;90(4):625-9.
50. Marcoumar: femprocumona [bula de medicamento]. Responsável técnico: Tatiana Tsiomis Díaz. São Paulo: Roche Químicos e Farmacêuticos S.A; 2017.
51. Liporace IL, Galassi NM. Anticoagulação em cardiologia. In: Timerman A, Sousa AGMR. Editores. *Conduas terapêuticas do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia*, 2.ed. (português), São Paulo: editora Atheneu; 2015. p. 1071-88.
52. Rosendaal FR. The Scylla and Charybdis of oral anticoagulant treatment. *N Engl J Med.* 1996 Aug 22;335(8):587-9.
53. Bloomfield HE, Krause A, Greer N, Taylor BC, MacDonald R, Rutks I, et al. Meta-analysis: effect of patient self-testing and self-management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes. *Ann Intern Med.* 2011 Apr 5;154(7):472-82.
54. World Health Organization. Expert Committee on Biological Standardization Guidelines for thromboplastins and plasma used to control oral anticoagulant therapy. Forty-eighth report. Geneva: World Health Organization, 1999.
55. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL; American Heart Association; American College of Cardiology Foundation. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation.* 2003 Apr 1;107(12):1692-711.
56. Olson JD, Brandt JT, Chandler WL, Van Cott EM, Cunningham MT, Hayes TE, et al. Laboratory reporting of the international normalized ratio: progress and problems. *Arch Pathol Lab Med.* 2007 Nov;131(11):1641-7.
57. Andreotti F, Rocca B, Husted S, Ajjan RA, ten Berg J, Cattaneo M, et al. ESC Thrombosis Working Group. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J.* 2015 Dec 7;36(46):3238-49.

58. Jörgensen T, Johansson S, Kennerfalk A, Wallander MA, Svärdsudd K. Prescription drug use, diagnoses, and healthcare utilization among the elderly. *Ann Pharmacother*. 2001 Sep;35(9):1004-9.
59. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993 Mar 1;69(3):236-9.
60. Schein JR, White CM, Nelson WW, Kluger J, Mearns ES, Coleman CI. Vitamin K antagonist use: evidence of the difficulty of achieving and maintaining target INR range and subsequent consequences. *Thromb J*. 2016 Jun 13;14:14.
61. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT₂R₂ score. *Chest*. 2013 Nov;144(5):1555-156.
62. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation*. 2012 May 15;125(19):2298-307.
63. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med*. 1994 Jun 1;120(11):897-902.
64. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Hirsh J. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest*. 1995 Oct;108(4 Suppl):276S-290S.
65. Zhu W, He W, Guo L, Wang X, Hong K. The HAS-BLED Score for Predicting Major Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2015 Sep;38(9):555-61.
66. Senoo K, Proietti M, Lane DA, Lip GY. Evaluation of the HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT Bleeding Risk Scores in Patients with Atrial Fibrillation Taking Warfarin. *Am J Med*. 2016 Jun;129(6):600-7.
67. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldan V, Vicente V, Valdés M, Marín F, et al. Long-term bleeding risk prediction in 'real world' patients with atrial fibrillation: Comparison of the HAS-BLED and ABC-Bleeding risk scores. The Murcia Atrial Fibrillation Project. *Thromb Haemost*. 2017 Oct 5;117(10):1848-1858.
68. Borre ED, Goode A, Raitz G, Shah B, Lowenstern A, Chatterjee R, et al. Predicting thromboembolic and bleeding event risk in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review. *Thromb Haemost*. 2018 Dec;118(12):2171-2187
69. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010 Nov;138(5):1093-100.

70. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S; Subcommittee on Control of Anticoagulation. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015 Nov;13(11):2119-26.
71. Massaro AR, Lip GYH. Prevenção do acidente vascular cerebral na fibrilação atrial: foco na América Latina. *Arq. Bras. Cardiol* 2016; 107(6): 576-589.
72. Brasil. Ministério da Saúde. Apixabana, Rivaroxabana e Dabigatana em pacientes com fibrilação atrial não valvar. Relatório de Recomendação. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS - CONITEC. 2016.
73. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018 Apr 21;39(16):1330-1393.
74. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2016; 107(3Supl.3):1-83.
75. Oliveira JEP, Montenegro Júnior RM, Vencio, S (Orgs.). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. São Paulo: Clannad, 2017. 398p.
76. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A, et al. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 2017; 109(2Supl.1):1-76.
77. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018 Sep;111(3):436-539.
78. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, et al. Diretriz de doença coronária estável. *Arq Bras Cardiol* 2014; 103(2Supl.2): 1-59.
79. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases. *Eur Heart J.* 2018 Mar 1;39(9):763-816.
80. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Entendimento o transtorno de uso de álcool. [citado em 13 dez. 2021]. Disponível em: https://www.niaaa.nih.gov/sites/default/files/publications/Alcohol-Use-Disorder_Portuguese.pdf
81. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009 May 5;150(9):604-12.

82. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.
83. Royston P, Moons KG, Altman DG, Vergouwe Y. Prognosis and prognostic research: Developing a prognostic model. *BMJ.* 2009 Mar 31;338:b604.
84. Hothorn T, Berthold L. On the exact distribution of maximally selected rank statistics. *Computational Statistics & Data Analysis* 2003 June; 43(2):121–137.
85. Zhang Z. Multiple imputation with multivariate imputation by chained equation (MICE) package. *Ann Transl Med.* 2016 Jan;4(2):30.
86. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013 Nov 28;369(22):2093-104.
87. Fox KAA, Lucas JE, Pieper KS, Bassand JP, Camm AJ, Fitzmaurice DA, et al. Improved risk stratification of patients with atrial fibrillation: an integrated GARFIELD-AF tool for the prediction of mortality, stroke and bleed in patients with and without anticoagulation. *BMJ Open.* 2017 Dec 21;7(12):e017157.
88. Haas S, Ten Cate H, Accetta G, Angchaisuksiri P, Bassand JP, Camm AJ, et al. Quality of Vitamin K Antagonist Control and 1-Year Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation: A Global Perspective from the GARFIELD-AF Registry. *PLoS One.* 2016 Oct 28;11(10):e0164076.
89. Jones M, McEwan P, Morgan CL, Peters JR, Goodfellow J, Currie CJ. Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population. *Heart.* 2005 Apr;91(4):472-7.
90. Randhawa MS, Vishwanath R, Rai MP, Wang L, Randhawa AK, Abela G, et al. Association Between Use of Warfarin for Atrial Fibrillation and Outcomes Among Patients With End-Stage Renal Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020 Apr 1;3(4):e202175.
91. Kodani E, Atarashi H, Inoue H, Okumura K, Yamashita T, Origasa H, J-RHYTHM Registry Investigators. Use of warfarin in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation -- subanalysis of the J-RHYTHM Registry. *Circ J.* 2015;79(11):2345-52.
92. Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med.* 1993 Sep;95(3):315-28.
93. Priksri W, Rattanavipanon W, Saejear W, Tanyasaensook K, Phrommintikul A, Chulavatnatol S, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of warfarin-associated major bleeding in Thai population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019 Jul;28(7):942-950.

94. Jain N, Reilly RF. Clinical pharmacology of oral anticoagulants in patients with kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 Feb 7;14(2):278-287.
95. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jan 11;57(2):173-80.
96. 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 Sep 17;361(12):1139-51.
97. Björck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke*. 2013 Nov;44(11):3103-8.
98. Hughes S, Szeki I, Nash MJ, Thachil J. Anticoagulation in chronic kidney disease patients-the practical aspects. *Clin Kidney J*. 2014 Oct;7(5):442-9.
99. Kılıç S, Soner Kemal H, Yüce Eİ, Şimşek E, Yağmur B, Memişoğlu Akgül N, et al. Comparison of Warfarin use in terms of efficacy and safety in two different polyclinics. *Anatol J Cardiol*. 2017 Nov;18(5):328-333.
100. 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 Jul;170(1):141-8, 148.e1.
101. Vestergaard AS, Skjøth F, Larsen TB, Ehlers LH. The importance of mean time in therapeutic range for complication rates in warfarin therapy of patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-regression analysis. *PLoS One*. 2017 Nov 20;12(11):e0188482.
102. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883-91.
103. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981-92.
104. Gomes T, Mamdani MM, Holbrook AM, Paterson JM, Hellings C, Juurlink DN. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. *CMAJ*. 2013 Feb 5;185(2):E121-7.
105. Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes

- associated with varying levels of INR control. *Thromb Res.* 2009 May;124(1):37-41.
106. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, Commerford P, Avezum A, Pais P, et al. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation.* 2014 Apr 15;129(15):1568-76.
 107. Urbonas G, Valius L, Šakalytė G, Petniūnas K, Petniūnienė I. The Quality of Anticoagulation Therapy among Warfarin-Treated Patients with Atrial Fibrillation in a Primary Health Care Setting. *Medicina (Kaunas).* 2019 Jan 15;55(1):15.
 108. Leiria TL, Pellanda L, Miglioranza MH, Sant'anna RT, Becker LS, Magalhães E, et al. Varfarina e femprocumona: experiência de um ambulatório de anticoagulação. *Arq Bras Cardiol.* 2010 Jan;94(1):41-5.
 109. Silva PGMBE, Szejder H, Vasconcellos R, Charles GM, Mendonca-Filho HTF, Mardekian J, et al. Terapia de anticoagulação em pacientes com fibrilação atrial não valvar em ambiente de cuidado de saúde privado no Brasil: um estudo de mundo real. *Arq Bras Cardiol.* 2020 Mar;114(3):457-466.
 110. Lip GYH, Haguenoer K, Saint-Etienne C, Fauchier L. Relationship of the SAME-TT₂R₂ score to poor-quality anticoagulation, stroke, clinically relevant bleeding, and mortality in patients with atrial fibrillation. *Chest.* 2014 Sep;146(3):719-726.
 111. Turpie AG, Gent M, Laupacis A, Latour Y, Gunstensen J, Basile F, et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med.* 1993 Aug 19;329(8):524-9.
 112. Hofmann E, Faller N, Limacher A, Méan M, Tritschler T, Rodondi N, et al. Educational level, anticoagulation quality, and clinical outcomes in elderly patients with acute venous thromboembolism: a prospective cohort study. *PLoS One.* 2016 Sep 8;11(9):e0162108.
 113. Dlott JS, George RA, Huang X, Odeh M, Kaufman HW, Ansell J, et al. National assessment of warfarin anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation.* 2014 Apr 1;129(13):1407-14.
 114. Renda G, Ricci F, Giugliano RP, De Caterina R. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Mar 21;69(11):1363-1371.
 115. Philippart R, Brunet-Bernard A, Clementy N, Bourguignon T, Mirza A, Babuty D, et al. Prognostic value of CHA₂DS₂-VASc score in patients with 'non-valvular atrial fibrillation' and valvular heart disease: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur Heart J.* 2015 Jul 21;36(28):1822-30

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
 Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
 Seção de Valvopatias
 Setor de Anticoagulação Oral



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DO ESTUDO: “Qualidade da Anticoagulação Oral em Pacientes portadores de Próteses Valvares Mecânicas e em Pacientes com Fibrilação Atrial”

INVESTIGADORA: Dra. Idelzuita Leandro Liporace

NÚMERO DO PACIENTE: _____

INICIAIS DO PACIENTE: _____

1) INTRODUÇÃO

Antes de concordar em participar deste estudo de pesquisa, é importante que você leia e entenda as explicações a seguir sobre os procedimentos do estudo. Este documento, chamado de termo de consentimento livre e esclarecido possui este nome porque você só deve decidir participar depois de ler e entender este documento e só depende da sua vontade participar ou não do estudo. Este documento explica a finalidade, procedimentos, benefícios, riscos, desconfortos e cuidados relacionados ao estudo. Ele também explica o seu direito de sair do estudo a qualquer momento. Nenhuma garantia ou certeza pode ser dada para você quanto aos resultados deste estudo. O comitê de ética em Pesquisa deste centro revisou os objetivos e a condução proposta para o estudo, aprovou e deu um parecer favorável ao mesmo.

2) HISTÓRICO E FINALIDADE DO ESTUDO

Esse estudo tem como finalidade avaliar a qualidade da anticoagulação oral nos pacientes portadores de próteses valvares mecânicas e de um tipo de arritmia cardíaca chamada de fibrilação atrial e que são atendidos no Setor de Anticoagulação Oral. A varfarina e a femprocumona são medicações já conhecidas e utilizadas há mais de 60 anos para evitar trombose da prótese ou acidente vascular cerebral (AVC) também conhecido como “derrame”. Para avaliar essas medicações não haverá mudança no seu tratamento e acompanhamento no Setor de Anticoagulação.

3) NÚMERO DE PACIENTES E DURAÇÃO ESPERADA PARA A PARTICIPAÇÃO

O estudo está sendo feito no Setor de Anticoagulação Oral deste Instituto. Espera-se que aproximadamente 2.000 pacientes participem do estudo. Todos os pacientes terão amostras de sangue coletadas para análise do tempo de protrombina (TP) como já realizadas rotineiramente e não haverá mudança na sua medicação (varfarina ou femprocumona).

4) MEDICAÇÃO DO ESTUDO

RUBRICA DO PACIENTE: _____ **RUBRICA DO PESQUISADOR:** _____

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido - continuação



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
 Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Seção de Valvopatias
Setor de Anticoagulação Oral



Serão mantidas as medicações (varfarina ou femprocumona) já prescritas anteriormente no momento da admissão no Setor de Anticoagulação Oral deste Instituto. As doses habituais da sua tabela de anticoagulação permanecerão inalteradas a não ser que ocorram alterações clínicas que necessitem de ajuste da dose de acordo com o tempo de protrombina (TP).

5) PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Visita de Seleção

Serão selecionados sequencialmente dez pacientes diariamente portadores de próteses mecânicas ou fibrilação atrial valvar ou não-valvar ou flutter atrial. Os prontuários serão revisados para avaliar se você preenche os critérios de inclusão e se você apresenta algum critério que não possa participar do estudo. Caso você preencha os critérios para ser incluído no estudo, será pedido que você leia e assine este termo de consentimento antes que seja feita a inclusão. Será realizada a coleta de amostra de sangue para a medida do tempo de protrombina (TP) para ajustarmos ou não a sua dose do anticoagulante oral.

6) SUAS RESPONSABILIDADES

Se a qualquer momento durante o estudo, você tiver um AVC ou “derrame”, um “entupimento” de alguma artéria ou veia de seu corpo, um infarto do miocárdio (“ataque cardíaco”) ou qualquer tipo de sangramento, você deverá contatar o seu médico imediatamente. O médico do estudo, perguntará o que você está sentindo e agendará uma visita de estudo. Se você decidir interromper a medicação anticoagulante (varfarina ou femprocumona), será pedido que você retorne para uma visita de estudo e que faça os procedimentos explicados acima, para sua própria segurança.

7) RISCOS/POSSÍVEIS REAÇÕES ADVERSAS À MEDICAÇÃO

Podem ocorrer efeitos colaterais (indesejáveis) com as medicações usadas neste estudo.

VARFARINA E FEMPROCUMONA

São medicações já aprovadas pelo Ministério da Saúde do Brasil para evitar a formação de coágulos em artérias e veias do corpo. Esses coágulos podem provocar AVC (“derrame”), ou “entupimento” nas artérias e veias do corpo, como também podem provocar trombose da prótese mecânica. Assim como outros “afinadores” do sangue, esses medicamentos também estão associados com um risco de hemorragia, que pode ser um sangramento menor, como sague na gengiva, nariz, escarro, urina, local da picada da agulha ou hematomas (manchas roxas no corpo). Ou sangramentos maiores como no estômago, intestino ou cérebro. Esses efeitos podem ser evitados com o uso correto da dose da medicação, com um controle rigoroso do TP, você deve evitar faltar nas coletas da amostra de sangue pois pode necessitar de ajuste de dose. Além disso, varfarina e femprocumona interagem com várias medicações, produtos de ervas e botânicos, dessa maneira você deve comunicar ao médico do estudo se houver alteração na sua receita médica ou se você fez uso por conta própria de algum medicamento. O médico

RUBRICA DO PACIENTE: _____ RUBRICA DO PESQUISADOR: _____

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido - continuação



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
 Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
 Seção de Valvopatias
 Setor de Anticoagulação Oral



responsável pelo estudo talvez precise ajustar a dose e a frequência de monitoramento do seu exame de sangue. Outros efeitos colaterais menos frequentes são: reações alérgicas, erupção na pele (tipos de feridas), inflamação da pele, urticária (coceira), dor de estômago com excesso de gases, câimbras, cansaço, sonolência, enjôo, vômitos, fraqueza, perda de cabelo, intolerância ao frio, dor de cabeça, cansaço e uma sensação de queimação ou ferroadas que inclui ter calafrios.

RISCOS ADICIONAIS

O estudo em si não adiciona risco para o paciente. Os riscos são inerentes ao tratamento basal dos mesmos. Os possíveis efeitos colaterais da coleta do sangue incluem sensação de fraqueza, desmaio, inflamação da veia, dor, hematoma ou sangramento no local da perfuração. Existe também uma pequena possibilidade de infecção.

10) RISCOS PARA MULHERES QUE PODEM ENGRAVIDAR

A varfarina e a femprocumona apresentam potencial para causar defeitos de nascença. Assim, se você estiver grávida, planejando engravidar ou se estiver amamentando não poderá participar deste estudo. Mulheres que podem engravidar devem utilizar um método adequado para evitar gravidez durante o estudo.

11) BENEFÍCIOS

Os pacientes que participarão do estudo estarão mais monitorados e orientados quanto ao melhor controle da anticoagulação, evitando assim as possíveis complicações com esta terapia.

12) CONFIDENCIALIDADE E COLETA DE DADOS DO ESTUDO

Seu médico do estudo irá coletar as informações requeridas para este estudo a seu respeito. Em todos os registros um código substituirá seu nome. Estas informações coletadas durante a pesquisa serão mantidas de forma confidencial e usadas para a avaliação do estudo. Os dados coletados serão usados em publicações médicas, porém seu nome não será revelado. Em nenhum momento, a sua identidade, incluindo o seu nome, será revelada em documentos, relatórios do estudo ou publicações. O seu médico do estudo manterá uma lista confidencial relacionando o seu nome com um código. Você tem direito a obter qualquer tipo de informação sobre os seus dados registrados, bem como tem o direito de solicitar correções de dados de acordo com as leis e procedimentos brasileiros. Estas informações também poderão ser repassadas ao seu médico particular, se desejar. Você pode discutir maiores detalhes sobre isso com o médico do estudo.

13) CONTATO EM CASO DE EMERGÊNCIA/CONTATO COM O CEP

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A médica do estudo é Dra. Idelzuita Leandro

RUBRICA DO PACIENTE: _____ RUBRICA DO PESQUISADOR: _____

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido - continuação



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
 Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Seção de Valvopatias
Setor de Anticoagulação Oral



Liporace, que poderá ser encontrada no endereço Avenida Doutor Dante Pazzanese, 500, Prédio I – Setor de Anticoagulação – CEP 04012-909 – São Paulo – SP – Telefone (11) 5085-6143.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o CEP – Comitê de ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – CEP 04012-909 - Telefone (11) 5085-6040 – email: idelzuita.liporace@dantepazzanese.org.br.

O CEP é um grupo formado por cientistas e não-cientistas que fazem a revisão ética inicial e contínua do estudo de pesquisa para manter sua segurança e proteger seus direitos.

Se você procurar por atendimento emergencial em outro hospital ou se for necessária internação, avise ao médico que você utiliza anticoagulante oral e que faz parte de um estudo de pesquisa realizado pelo Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

14) PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA/DESCONTINUAÇÃO DO ESTUDO

Sua participação neste estudo é voluntária. Você pode optar por não participar ou pode sair do estudo por qualquer razão sem penalidade ou perda dos benefícios aos quais tem direito e sem qualquer efeito sobre o seu tratamento futuro. No caso de você se retirar ou ser retirado(a) do estudo, assinando este consentimento você autoriza o uso contínuo e processamento de todos os dados do estudo já coletados. O médico do estudo pode interromper sua participação a qualquer momento, sem o seu consentimento, pelas seguintes razões: se o tratamento aparentar ser prejudicial a você, se você não seguir as instruções para participar do estudo, se for descoberto que você não atende às exigências do estudo ou se o estudo for cancelado. Se você for retirado(a) do estudo, será pedido que você retorne para uma visita final de estudo, para a sua segurança. Você deverá permanecer em acompanhamento com o seu médico do Setor de origem.

15) DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO SUJEITO – TERMOS DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Fui informado(a) de todos os detalhes relacionados com os efeitos conhecidos e imprevisíveis, efeitos colaterais e riscos desta medicação e de qualquer procedimento do estudo ao qual serei submetido(a). Entendo que sou livre para aceitar ou recusar participar e que posso sair do estudo a qualquer momento, sem ter que dar uma razão para isto e sem nenhuma consequência para a continuação de meu tratamento. Meu direito a tratamento e as terapias alternativas será mantido.

Concordo que os dados coletados para o estudo serão usados para os fins descritos acima, e que serão mantidos sob sigilo e confidencialidade.

Ao assinar esse termo de consentimento não estarei abrindo mão de meus direitos legais.

RUBRICA DO PACIENTE: _____ RUBRICA DO PESQUISADOR: _____

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido - continuação



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
 Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Seção de Valvopatias
Setor de Anticoagulação Oral



Li e entendi as informações apresentadas nesse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Pude fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas.

Nome do paciente: _____

Assinatura do paciente _____ Data: ___/___/___

Nome da Testemunha Imparcial: _____

Assinatura da Testemunha: _____ Data: ___/___/___

Nome da Pessoa Autorizada da Equipe do estudo que está obtendo o Consentimento Livre e Esclarecido: _____

Função: _____

Assinatura: _____ Data: ___/___/___

A informação referente a Riscos para Mulheres com Potencial para Engravidar foi discutida comigo

Nome da paciente: _____

Assinatura _____ Data: ___/___/___

RUBRICA DO PACIENTE: _____ RUBRICA DO PESQUISADOR: _____

APÊNDICE B – Questionário de dados sociodemográficos e clínicos

Registro: _____ Iniciais: _____ D.N.: ____/____/____ Sexo: _____																		
Fone: (____) _____ Cel: (____) _____																		
Etnia: Branca <input type="checkbox"/> Parda <input type="checkbox"/> Negra <input type="checkbox"/> Amarela <input type="checkbox"/>																		
Peso: _____ Kg Altura: _____ cm IMC: _____																		
Escolaridade: Analfabeto <input type="checkbox"/> Fundamental I incompleto <input type="checkbox"/> Fundamental II incompleto <input type="checkbox"/> Colegial incompleto <input type="checkbox"/> Superior incompleto <input type="checkbox"/> Superior completo <input type="checkbox"/>																		
Renda mensal: _____																		
Bairro: _____ Cidade: _____ Estado: _____																		
Álcool (mais de 8 doses/semana): <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Tabagismo : Nunca fumou <input type="checkbox"/> Vigente <input type="checkbox"/> Interrompido <input type="checkbox"/> Tempo de interrupção: _____																		
ACO: Varfarina <input type="checkbox"/> Femprocumona <input type="checkbox"/> Data de início: __/__/__																		
Tempo de ACO: _____ Dose semanal inicial : _____ Dose média: _____																		
<table border="0"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">Sim</td> <td style="text-align: center;">Não</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Localização da prótese: Mitral</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td rowspan="4">Tipo de prótese: Duplo-disco <input type="checkbox"/> Disco único <input type="checkbox"/> Bola-gaiola <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Aórtica</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Tricúspide</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Pulmonar</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>			Sim	Não		Localização da prótese: Mitral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Tipo de prótese: Duplo-disco <input type="checkbox"/> Disco único <input type="checkbox"/> Bola-gaiola <input type="checkbox"/>	Aórtica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Tricúspide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pulmonar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Sim	Não																
Localização da prótese: Mitral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Tipo de prótese: Duplo-disco <input type="checkbox"/> Disco único <input type="checkbox"/> Bola-gaiola <input type="checkbox"/>															
Aórtica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																
Tricúspide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																
Pulmonar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																
Tempo de prótese (meses): _____ Causa da valvopatia: Reumática <input type="checkbox"/> Degenerativa <input type="checkbox"/> Data do implante: ____/____/____ <input type="checkbox"/> Outra _____																		
Outra doença valvar: _____																		
AVC prévio: Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Tipo: _____																		
Fibrilação atrial: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Paroxística AVC prévio: Não <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Persistente Sim <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Permanente Tipo: _____ <input type="checkbox"/> Não																		

APÊNDICE B – Questionário de dados sociodemográficos e clínicos - continuação

Flutter atrial: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
Comorbidades:	
HAS <input type="checkbox"/> DM <input type="checkbox"/> MCP <input type="checkbox"/> DAC <input type="checkbox"/> DAP <input type="checkbox"/>	
Neoplasia <input type="checkbox"/> Tipo: _____	
Função renal alterada: <input type="checkbox"/> Sim Cr=_____mg/dl ClCr:_____mL/min <input type="checkbox"/> Não	
Função hepática alterada: <input type="checkbox"/> Sim TGO:_____TGP:_____BT:_____ <input type="checkbox"/> Não BD:_____BI:_____Gama GT:_____	
Doença pulmonar: <input type="checkbox"/> Sim Tipo: _____ <input type="checkbox"/> Não	
Antiagregante plaquetário: <input type="checkbox"/> Sim Tipo: _____ <input type="checkbox"/> Não	
Amiodarona: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Antiinflamatório não-hormonal: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
CHADS ₂ : _____ CHA ₂ DS ₂ -VASC: _____ HAS-BLED*: _____	
TFT Rosendaal: _____ SAME-TT ₂ R ₂ : _____	
Óbito: _____ Causa: _____ Relação com ACO: _____	
Eventos tromboembólicos:	
IAM: _____ Local: _____ Data ____/____/____	INR: _____
AVC: _____ Tipo: _____ Data ____/____/____	INR: _____
TE: _____ Tipo: _____ Data ____/____/____	INR: _____
SANGRAMENTO:	
Data: ____/____/____	INR: _____ Hb inicial: _____ Hb nadir: _____
Local: _____	causa: _____
Relacionado ACO: _____	
Classificação: _____	

APÊNDICE B – Questionário de dados sociodemográficos e clínicos - continuação

ECOCARDIOGRAMA: Data ____/____/____ Fração de ejeção: ____% AE: ____ mm Volume indexado: ____ ml/m ²	
Trombose de prótese:	Contraste espontâneo:

HAS-BLED*

<p>Pressão arterial sistólica >160 mmHg; Função renal alterada: diálise, transplante renal ou clearance de creatinina $\geq 200 \mu\text{mol/L}$) Função hepática alterada: cirrose, bilirrubina > 2 vezes o limite superior da normalidade em associação com TGO ou TGP > 3 vezes o valor normal; AVC prévio, especialmente se profundo/ lacunar; História prévia de sangramento: anemia ou predisposição a sangramentos; RNI instável ou alto ou tempo na faixa terapêutica (TTR) < 60%; Idade maior ou igual a 65 anos Medicações antiplaquetárias (AAS ou clopidogrel) Álcool: consumo de oito ou mais doses de bebidas alcoólicas por semana. <small>*Baseado na validação de Pisters e col.</small></p>
--

SAMe-TT₂R₂ (0-8 pontos)

- Sexo feminino** (1 ponto),
- Idade < 60 anos** (1 ponto),
- Presença de **> 2 comorbidades** (1 ponto) AVC prévio, diabetes, doença arterial periférica, coronariana, hepática, pulmonar, renal, hipertensão arterial e insuficiência cardíaca.
- Uso de **amiodarona** para controle do ritmo cardíaco (1 ponto),
- Tabagismo** nos últimos 2 anos (2 pontos)
- Raça não branca** (2 pontos).
baixo risco (0-1 ponto) e alto risco (≥ 2 pontos)

Classes sócio-econômicas: A > 20 SM B 10 a 20 SM C 4 a 10 SM
 D 2 a 4 SM E < 2 SM

CHADS 2 (0-6 pontos)

- Hipertensão (1 ponto)
- Idade >75anos (1 ponto)
- AVC prévio (2 pontos)
- Diabetes (1 ponto)
- Miocardiopatia (1 ponto)

ANEXO A-Classificação de sangramento da ISTH de acordo com sintomas e gravidade

Sintomas	Ponto				
	0	1	2	3	4
Epistaxe	Não / trivial	> 5 vezes ao ano <u>ou</u> mais de 10 minutos	Apenas consulta	tamponamento <u>ou</u> cauterização <u>ou</u> terapia antifibrinolítica	Transfusão de sangue <u>ou</u> terapia de reposição (uso de componentes hemostáticos do sangue e rFVIIa) <u>ou</u> desmopressina
Cutâneo	Não / trivial	Para contusões 5 vezes/ano <u>ou</u> mais (> 1 cm) em áreas expostas	Apenas consulta	Extenso	Hematoma espontâneo que requer transfusão de sangue
Feridas menores	Não / trivial	> 5 vezes ano <u>ou</u> mais de 10 minutos	Apenas consulta	Hemostase cirúrgica	Transfusão de sangue, terapia de reposição <u>ou</u> desmopressina
Cavidade oral	Não / trivial	Presente	Apenas consulta	Hemostasia cirúrgica <u>ou</u> antifibrinolítica	Transfusão de sangue, terapia de reposição <u>ou</u> desmopressina
Sangramento gastrointestinal	Não / trivial	Presente (não associado a úlcera, hipertensão portal, hemorroidas, angiodisplasia)	Apenas consulta	Hemostase cirúrgica, antifibrinolítica	Transfusão de sangue, terapia de reposição <u>ou</u> desmopressina
Hematúria	Não / trivial	Presente (macroscópico)	Apenas consulta	Hemostasia cirúrgica, terapia de ferro	Transfusão de sangue, terapia de reposição <u>ou</u> desmopressina
Extração de dente	Não / trivial <u>ou</u> nenhum feito	Relatado em ≤25% de todos os procedimentos, nenhuma intervenção	Relatado em > 25% de todos os procedimentos, nenhuma intervenção	Ressuturação <u>ou</u> tamponamento	Transfusão de sangue, terapia de reposição <u>ou</u> desmopressina
Cirurgia	Não / trivial <u>ou</u> nenhum feito	Relatado em ≤25% de todos os procedimentos, nenhuma intervenção	Relatado em > 25% de todos os procedimentos, nenhuma intervenção	Hemostasia cirúrgica <u>ou</u> antifibrinolítica	Transfusão de sangue, terapia de reposição <u>ou</u> desmopressina
Menorragia	Não / trivial	Consulta única <u>ou</u> trocar absorventes com mais frequência do que a cada 2 horas <u>ou</u> coágulo e inundações <u>ou</u> pontuação o PBAC > 100	Tempo fora do trabalho / escola > 2 / ano <u>ou</u> requerendo antifibrinolíticos <u>ou</u> terapia hormonal <u>ou</u> de ferro	Exigindo tratamento combinado com antifibrinolíticos e terapia hormonal <u>ou</u> Presente desde a menarca e > 12 meses	Menorragia aguda que requer internação hospitalar e tratamento de emergência <u>ou</u> necessidade de transfusão de sangue, terapia de reposição, desmopressina <u>ou</u> necessidade de dilatação e acompanhamento <u>ou</u> ablação endometrial <u>ou</u> histerectomia)
Hemorragia pós-parto	Não / trivial <u>ou</u> sem entregas	Consulta apenas <u>ou</u> Uso de oxitocina <u>ou</u> > 6 semanas	Terapia com ferro <u>ou</u> antifibrinolíticos	Exigir transfusão de sangue, terapia de reposição, desmopressina <u>ou</u> Exigência de exame sob anestesia e / ou uso de balão / tamponamento de útero para tamponar o útero	Qualquer procedimento que requeira cuidados intensivos <u>ou</u> intervenção cirúrgica (por exemplo, histerectomia, ligação da artéria ílica interna, embolização da artéria uterina, suturas do aparelho uterino)
Hematomas musculares	Nunca	Pós-trauma, sem terapia	Espontâneo, sem terapia	Espontâneo <u>ou</u> traumático, requerendo desmopressina <u>ou</u> terapia de reposição	Espontânea <u>ou</u> traumática, requer intervenção cirúrgica <u>ou</u> transfusão de sangue
Hemartrose	Nunca	Pós-trauma, sem terapia	Espontâneo, sem terapia	Espontâneo <u>ou</u> traumático, requerendo desmopressina <u>ou</u> terapia de reposição	Espontânea <u>ou</u> traumática, requer intervenção cirúrgica <u>ou</u> transfusão de sangue
Sangramento do SNC	Nunca	-	-	Subdural, qualquer intervenção	Intracerebral, qualquer intervenção
Outros sangramentos	Não / trivial	Prsente	Apenas consulta	Hemostase cirúrgica, antifibrinolíticos	Transfusão de sangue <u>ou</u> terapia de reposição <u>ou</u> desmopressina

