

Dissertação de Mestrado

**USO DO ESCORE SAME-TT₂R₂ EM AMBULATÓRIO DE
ANTICOAGULAÇÃO PARA PREDIÇÃO DE TEMPO NA FAIXA
TERAPÊUTICA E DE EVENTOS ADVERSOS**

Fernando Pivatto Júnior

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES**

**USO DO ESCORE SAME-TT₂R₂ EM AMBULATÓRIO DE
ANTICOAGULAÇÃO PARA PREDIÇÃO DE TEMPO NA FAIXA
TERAPÊUTICA E DE EVENTOS ADVERSOS**

Autor: Fernando Pivatto Júnior

Orientador: Prof^a Dr^a Andreia Biolo

*Dissertação submetida como requisito para
obtenção do grau de Mestre ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Área
de Concentração: Cardiologia e Ciências
Cardiovasculares, da Universidade Federal do
Rio Grande do Sul.*

Porto Alegre

2018

CIP - Catalogação na Publicação

Pivatto Júnior, Fernando

Uso do escore SAmE-TT2R2 em ambulatório de anticoagulação para predição de tempo na faixa terapêutica e de eventos adversos / Fernando Pivatto Júnior. -- 2018.

50 f.

Orientadora: Andreia Biolo.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. Fibrilação atrial. 2. Anticoagulantes. 3. Técnicas de apoio para a decisão. 4. Varfarina. 5. Femprocumona. I. Biolo, Andreia, orient. II. Título.

Sumário

1. Siglário	5
2. Resumo	6
3. <i>Abstract</i>	7
4. Revisão da literatura.....	8
4.1. Fibrilação atrial	8
4.2. Riscos associados à fibrilação atrial	11
4.3. Estratificação do risco de acidente vascular cerebral	13
4.4. Estratificação do risco de sangramento	14
4.5. Prevenção do acidente vascular cerebral.....	16
4.5.1. Antiplaquetários	19
4.5.2. Antagonistas da vitamina K.....	21
4.5.3. Novos anticoagulantes orais	22
4.6. Escore SAME-TT ₂ R ₂ na tomada de decisão da anticoagulação oral	25
5. Justificativa	28
6. Objetivos	28
7. Artigo.....	29
8. Conclusões	30
9. Referências	31
10. Anexos.....	36

1. Siglário

AAS	Ácido acetilsalicílico
AHA	<i>American Heart Association</i>
AIT	Ataque isquêmico transitório
ATRIA	<i>AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation</i> , escore para estratificação do risco de sangramento com o uso de AVKs que considera os fatores anemia, doença renal grave, idade ≥ 75 anos, sangramento prévio e hipertensão arterial
AVC	Acidente vascular cerebral
AVKs	Antagonistas da vitamina K
CHADS₂	Acrônimo em inglês de escore para estratificação do risco de AVC, que considera os fatores insuficiência cardíaca (<i>Congestive heart failure</i>), hipertensão arterial (<i>Hypertension</i>), idade ≥ 75 anos (<i>Age</i>), diabetes (<i>Diabetes</i>) e AVC prévio (<i>Stroke</i>)
CHA₂DS₂-VASc	Acrônimo em inglês de escore para estratificação do risco de AVC, que considera os fatores insuficiência cardíaca (<i>Congestive heart failure</i>), hipertensão arterial (<i>Hypertension</i>), idade ≥ 75 anos (<i>Age</i>), diabetes (<i>Diabetes</i>), AVC prévio (<i>Stroke</i>), doença vascular (<i>Vascular disease</i>), idade 65-74 anos (<i>Age</i>) e sexo feminino (<i>Sex category</i>)
DRC	Doença renal crônica
ECG	Eletrocardiograma
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FA	Fibrilação atrial
HAS-BLED	Acrônimo em inglês de escore para estratificação do risco de sangramento com o uso de AVKs, que considera os fatores hipertensão não controlada (<i>Hypertension</i>), disfunção hepática/renal (<i>Abnormal liver/renal function</i>), AVC (<i>Stroke</i>) e sangramento maior (<i>Bleeding</i>) prévios, TP/RNI lábil (<i>Labile INRs</i>), idade > 65 anos (<i>Elderly</i>), uso associado antiplaquetários/anti-inflamatórios e alcoolismo (<i>Drugs/alcohol</i>)
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HEMORR₂HAGES	Acrônimo em inglês de escore para estratificação do risco de sangramento com o uso de AVKs, que considera os fatores doença hepática ou renal (<i>Hepatic or renal disease</i>), alcoolismo (<i>Ethanol abuse</i>), câncer (<i>Malignancy</i>), idade > 75 anos (<i>Older age</i>), plaquetopenia ou função plaquetária reduzida (<i>Reduced platelet count or function</i>), ressangramento (<i>Rebleeding risk</i>), hipertensão não controlada (<i>Hypertension</i>), anemia (<i>Anemia</i>), fatores genéticos (<i>Genetic factors</i>), risco excessivo de queda (<i>Excessive fall risk</i>) e AVC prévio (<i>Stroke</i>)
IC	Insuficiência cardíaca
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
NRG	Não relacionado ao gênero
NNT	Número necessário para tratar
NOACs	Novos anticoagulantes orais (do inglês, <i>new oral anticoagulants</i>)
SAMe-TT₂R₂	Acrônimo em inglês de escore para estratificação do risco de obtenção de um baixo TFT com o uso de AVKs, que considera os fatores sexo (<i>Sex</i>), idade (<i>Age</i>), história médica (<i>Medical history</i>), tratamento com amiodarona (<i>Treatment</i>), tabagismo (<i>Tobacco use</i>) e raça não-branca (<i>Race</i>)
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
TE	Tromboembolismo sistêmico
TFT	Tempo na faixa terapêutica
TP/RNI	Tempo de protrombina/razão normalizada internacional

2. Resumo

O escore SAME-TT₂R₂ foi desenvolvido visando prever quais pacientes em anticoagulação oral com antagonistas da vitamina K (AVKs) atingirão um tempo na faixa terapêutica (TFT) adequado (> 65-70%) no seguimento. Estudos também o relacionaram com a ocorrência de eventos adversos. Na presente dissertação, tivemos por objetivo descrever o TFT de acordo com o escore, além de relacionar a pontuação obtida com a ocorrência de eventos adversos em pacientes com fibrilação atrial (FA) não valvar em anticoagulação oral com AVKs. Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo incluindo pacientes com FA não valvar em acompanhamento em ambulatório de anticoagulação de um hospital terciário, sendo feita uma avaliação retrospectiva de consultas ambulatoriais, visitas a emergência e internações hospitalares na instituição no período de janeiro-dezembro/2014. O TFT foi calculado aplicando-se o método de Rosendaal. No estudo, foram analisados 263 pacientes com TFT mediano de 62,5%. O grupo de baixo risco (0-1 ponto) obteve um TFT mediano maior em comparação com o grupo de alto risco (≥ 2 pontos): 69,2% vs. 56,3%, $P = 0,002$. Da mesma forma, o percentual de pacientes com TFT $\geq 60\%$, 65% ou 70% foi superior nos pacientes de baixo risco ($P < 0,001$, $P = 0,001$ e $P = 0,003$, respectivamente). Os pacientes de alto risco tiveram um percentual maior de eventos adversos (11,2% vs. 7,2%), embora não significativo ($P = 0,369$). Desta forma, a presente dissertação demonstra que o escore SAME-TT₂R₂ parece representar uma ferramenta eficaz na predição do TFT em pacientes com FA em uso de AVKs para anticoagulação, embora não tenha se associado à ocorrência de eventos adversos.

3. Abstract

The SAME-TT₂R₂ score was developed to predict which patients on oral anticoagulation with vitamin K antagonists (VKAs) will reach an adequate time in therapeutic range (TTR) (> 65-70%). Studies have reported a relationship between this score and the occurrence of adverse events. In this dissertation, we aimed to describe the TTR according to the score, in addition to relating the score obtained with the occurrence of adverse events in patients with nonvalvular atrial fibrillation AF on oral anticoagulation with VKAs. A retrospective cohort study including patients with nonvalvular AF attending an outpatient anticoagulation clinic of a tertiary hospital was conducted. Visits to the outpatient clinic and emergency, as well as hospital admissions to the institution, during 2014 were evaluated. The TTR was calculated through the Rosendaal's method. In the study, we analyzed 263 patients (median TTR: 62.5%). The low-risk group (score 0-1) had a better median TTR as compared with the high-risk group (score \geq 2): 69.2% vs. 56.3%, $P = 0.002$. Similarly, the percentage of patients with TTR \geq 60%, 65% or 70% was higher in the low-risk group ($P < 0.001$, $P = 0.001$ and $P = 0.003$, respectively). The high-risk group had a higher percentage of adverse events (11.2% vs. 7.2%), although not significant ($P = 0.369$). In this way, this dissertation demonstrates that the SAME-TT₂R₂ score seems to represent an effective tool to predict patients with a better TTR, although was not associated with adverse events.

4. Revisão da literatura

4.1. Fibrilação atrial

A fibrilação atrial (FA) é uma arritmia supraventricular em que ocorre uma completa desorganização na atividade elétrica atrial, fazendo com que os átrios percam sua capacidade de contração, conseqüentemente não gerando sístole atrial(1). É caracterizada por batimentos cardíacos rápidos e irregulares, que podem ser assintomáticos ou levar a sintomas como palpitações, dispneia e tontura. A FA também pode ser associada com complicações graves, incluindo o acidente vascular cerebral (AVC)(2). Ao eletrocardiograma (ECG), a ausência de despolarização atrial organizada reflete-se pela substituição das ondas P, características do ritmo sinusal, por um tremor de alta frequência da linha de base(1).

A FA é a arritmia cardíaca sustentada mais frequente na prática clínica, sendo sua prevalência na população geral estimada entre 0,5 e 1%, cabendo salientar que esses números estão subestimados, visto que muitos casos (10-25%) são assintomáticos(3). Estima-se que no Brasil haja cerca de 1,5 milhões de pacientes com FA(1). A prevalência de FA aumenta substancialmente com a idade, sendo de 0,1% nos pacientes com < 55 anos e de 9% nos com idade ≥ 80(4). A média de idade dos pacientes com FA é de 75 anos, sendo que 70% da população com FA estão na faixa etária dos 65-85 anos(1).

A FA é uma epidemia crescente: além de ser o distúrbio do ritmo cardíaco mais comum, como descrito, a FA tem apresentado aumento global de prevalência e de incidência. Como a idade é um forte fator de risco para o desenvolvimento de FA, a causa desse aumento global pode estar relacionada ao envelhecimento populacional. Melhorias no manejo de condições associadas à FA, tais como o infarto do miocárdio, também podem ter contribuído para o aumento observado nessas taxas, visto que a melhora da sobrevivência desses pacientes resulta em um número maior de indivíduos com sequelas relacionadas ao dano cardíaco, incluindo a insuficiência cardíaca, predisponente da FA(5). A melhoria nos recursos de investigação, com o uso de ferramentas para monitorização prolongada na prática clínica, também pode ser levantada como um fator contribuinte ao aumento da prevalência(3).

Múltiplos fatores de risco clínicos são associados à FA (**Tabela 1**)(6), tendo análise epidemiológica(7) observado que 56,5% do risco atribuível à população da FA podia ser explicado por ≥ 1 fator de risco não bem controlado, sendo a hipertensão arterial o mais associado. Fatores de risco cardiovasculares modificáveis (hipertensão arterial, obesidade, dislipidemia, apneia obstrutiva do sono, inatividade física, tabagismo) são importantes contribuintes para a progressão do substrato da FA e aumento da sua prevalência. Evidências recentes mostram que o manejo agressivo desses fatores é capaz de melhorar os sintomas e reduzir a recorrência de FA, facilitando assim o controle do ritmo.(8)

Tabela 1. Fatores de risco para FA(6).

Aumento da idade	Obesidade	Hipertireoidismo
Hipertensão arterial sistêmica	Apneia obstrutiva do sono	Aumento da pressão de pulso
Diabetes mellitus	Cirurgia cardiotorácica	Ascendência europeia
Infarto do miocárdio	Tabagismo	História familiar
Doença valvar cardíaca	Exercício	Variantes genéticas
Insuficiência cardíaca	Consumo de álcool	

Tradicionalmente, os pacientes com FA têm sido dicotomizados como tendo FA “valvar” e “não valvar”. Embora definições ligeiramente diferentes sejam usadas, “FA valvar” refere-se principalmente aos pacientes com FA e doença valvar reumática (predominantemente estenose mitral) ou válvulas cardíacas mecânicas. De fato, enquanto a FA implica em um risco aumentado de tromboembolismo em pacientes com estenose mitral, não há nenhuma evidência clara de que outras doenças valvares, incluindo regurgitação mitral ou doença da válvula aórtica, necessitem ser considerados na escolha da terapia antitrombótica ou na estimativa do risco de AVC em pacientes com FA(9).

A classificação mais utilizada na prática clínica, entretanto, refere-se à forma de apresentação da FA: paroxística, persistente, persistente de longa duração ou permanente (crônica). Define-se “FA paroxística” aquela que é revertida espontaneamente ou com intervenção médica em até 7 dias de seu início. Episódios com duração > 7 dias têm o nome de “FA persistente”. Alguns estudos utilizam a terminologia de “FA persistente de longa duração” para designar os casos com duração > 1 ano. Finalmente, o termo “FA permanente” é utilizado nos casos em que as tentativas de reversão ao ritmo sinusal não serão mais instituídas. A forma de apresentação permanente é a mais frequente (40-50%), de acordo com estudos clínicos observacionais, seguida pelas formas paroxística e persistente(3).

4.2. Riscos associados à fibrilação atrial

Pacientes com FA estão sob alto risco de AVC e de tromboembolismo sistêmico (TE), sendo a prevenção do AVC elemento central no manejo desses indivíduos(5). A FA, independente de sua forma de apresentação ou se assintomática, aumenta significativamente o risco de AVC isquêmico tromboembólico: a FA não valvar aumenta o risco de AVC em 5 vezes e a FA valvar, no contexto de estenose mitral, aumenta esse risco em 20 vezes, em comparação aos pacientes em ritmo sinusal(6). Os AVCs relacionados à FA são considerados mais graves devido ao tamanho maior do infarto associado à oclusão proximal da artéria cerebral média(2), tendendo a ser mais frequentemente fatais e associados à maior incapacidade(8).

A FA é a principal fonte emboligênica de origem cardíaca, representando cerca de 45% dos casos quando comparada com outras cardiopatias, como infarto do miocárdio, aneurismas ventriculares ou doenças valvares. As causas da formação de trombos são multifatoriais e estão relacionadas com a tríade de Virchow que inclui estase sanguínea atrial, lesão endotelial e aumento da trombogenicidade sanguínea, própria dessa arritmia. No primeiro caso, a lentificação do fluxo na região do apêndice atrial esquerdo favorece a estase sanguínea e a formação de coágulos de fibrina, que se acumulam e geram o trombo. Essas estruturas se deslocam, vão para o território atrial e se desprendem para a circulação sistêmica, sendo o cérebro a região mais afetada (80% dos casos). Contudo, cabe salientar que nem todos os pacientes com FA evoluem com TE, indicando que outros fatores estão presentes nessa condição e que sua identificação pode facilitar a indicação e tornar menos empírico o tratamento com os anticoagulantes orais(3).

A FA também é associada com um risco 3 vezes maior de insuficiência cardíaca (IC) e 2 vezes maior de demência e de mortalidade(6). A mortalidade pelo AVC pode, em grande parte, ser reduzida pela anticoagulação, enquanto que as outras mortes cardiovasculares, devido à IC e morte súbita, por exemplo, permanecem comuns mesmo nos pacientes com FA anticoagulados de acordo com as evidências atuais. Lesões da substância branca cerebral, comprometimento cognitivo, diminuição da qualidade de vida e humor deprimido são comuns em pacientes com FA(9). A **Tabela 2** resume a morbimortalidade associada à FA.

Tabela 2. Morbidade e mortalidade cardiovascular associada à FA(9).

Evento	Associação com a FA
AVC	20-30% dos pacientes com AVC isquêmico tem FA diagnosticada antes, durante ou após o evento cerebrovascular. Número crescente de pacientes com AVC é diagnosticado com FA paroxística "silenciosa".
Declínio cognitivo e demência vascular	Declínio cognitivo e demência vascular podem se desenvolver mesmo em pacientes com FA anticoagulados. Lesões da substância branca cerebral são mais comuns em pacientes com FA.
Disfunção ventricular esquerda e IC	Disfunção ventricular esquerda é encontrada em 20-30% de todos os pacientes com FA. A FA provoca ou agrava a disfunção ventricular esquerda em muitos pacientes, enquanto outros têm a função ventricular completamente preservada apesar de ter FA de longa data.
Hospitalizações	10-40% dos pacientes com FA são hospitalizados anualmente
Morte	Aumento da mortalidade, especialmente a mortalidade cardiovascular devido à morte súbita, IC ou AVC
Qualidade de vida	A qualidade de vida é prejudicada em pacientes com FA, independentemente de outras condições cardiovasculares associadas

AVC: acidente vascular cerebral; FA: fibrilação atrial; IC: insuficiência cardíaca.

4.3. Estratificação do risco de acidente vascular cerebral

O risco de AVC nos pacientes com FA não é homogêneo e é dependente da presença de fatores de risco associados(5). Esses fatores têm sido utilizados para formular escores de estratificação de risco de AVC, sendo o CHADS₂(10) e o CHA₂DS₂-VASc(11) os mais amplamente utilizados(5).

O escore CHADS₂(10) é composto por cinco fatores de risco para AVC (**Tabela 3**), estratificando os pacientes como sendo de baixo (0 ponto), moderado (1 ponto) ou alto risco (≥ 2 pontos)(5). Esse escore foi validado em várias coortes de pacientes com FA não valvar, indicando um aumento na taxa de AVC de aproximadamente 2,0% para cada aumento de 1 ponto no escore (de 1,9% com pontuação 0 a 18,2%, com pontuação 6). Uma limitação é que pacientes com pontuação 1 são considerados de risco "intermediário", sendo que aqueles com menor risco podem não ser bem identificados(6).

O escore CHA₂DS₂-VASc(11), por sua vez, com duas variáveis adicionais, sexo e doença vascular (**Tabela 3**), se mostrou útil na identificação dos pacientes de real baixo risco (pontuação 0 nos pacientes masculinos e 1 nos femininos), os quais apresentam taxas anuais de AVC $\leq 1\%$ (8). Esse escore tem demonstrado ser superior ao escore CHADS₂ na definição desses pacientes(2), sendo tão bom quanto, e possivelmente melhor, na identificação dos pacientes de alto risco (≥ 2 pontos)(5). Visto que os pacientes com FA têm altas taxas de internação hospitalar e que a estratificação de risco não é um processo estático e pontual, os pacientes de baixo risco devem ser revistos regularmente para estabelecer se houve aumento do risco(8).

Tabela 3. Pontuação nos escores CHADS₂(10) e CHA₂DS₂-VASc(11) de acordo com a presença dos fatores de risco para acidente vascular cerebral. Fatores de risco mantidos em língua inglesa para melhor entendimento dos acrônimos dos escores.

CHADS ₂	Fator de risco	CHA ₂ DS ₂ -VASc
+1	<i>Congestive heart failure/ LVEF < 40%</i>	+1
+1	<i>Hypertension</i>	+1
+1	<i>Age ≥ 75 years</i>	+2
+1	<i>Diabetes</i>	+1
+2	<i>Stroke / transient ischemic attack</i>	+2
	<i>Vascular disease (MI/PAD/aortic plaque)</i>	+1
	<i>Age 65-74 years</i>	+1
	<i>Sex category (sexo feminino)</i>	+1

LVEF: left ventricular ejection fraction; MI: myocardial infarction; PAD: peripheral artery disease

4.4. Estratificação do risco de sangramento

A avaliação do risco de sangramento também deve fazer parte do processo de tomada de decisão quanto à anticoagulação oral(8). Em uma meta-análise(12), a incidência de sangramento maior com os AVKs foi de 2,0 (0,2-7,6) por 100 pacientes-ano nos estudos observacionais. Escores de risco de sangramento têm sido desenvolvidos, principalmente em pacientes em uso de AVKs(9), incluindo o ATRIA(13), o HEMORR₂HAGES(14) e o HAS-BLED(15). O escore HAS-BLED(15) (**Tabela 4**) tem mostrado ter o melhor valor preditivo para o risco de sangramento(2) em relação aos escores ATRIA(13) e HEMORR₂HAGES(14); entretanto, em estudo comparativo, todos apresentaram uma área sob a curva ROC < 0,70, indicando serem seus desempenhos apenas modestos e com pouca acurácia preditiva(16). Em estudo de validação local(17), realizado no ambulatório de anticoagulação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a área sob a curva ROC do escore HAS-BLED foi de 0,70 (IC 95%: 0,53-0,86; P = 0,01). Escores mais simples que visam proporcionar informação válida tanto para AVKs e NOACs são prováveis de subestimar os riscos de sangramento em pacientes tratados com AVKs por ignorar o TP/RNI lábil como um fator de risco(8).

Tabela 4. Pontuação no escore HAS-BLED(15) de acordo com a presença dos fatores de risco para sangramento maior. Fatores de risco mantidos em língua inglesa para melhor entendimento do acrônimo do escore. Pontuação ≥ 3 no escore HAS-BLED indica alto risco para sangramento maior (necessidade de hospitalização/transfusão ou queda da hemoglobina > 2 g/dL).

Fator de risco	Pontuação
<i>Hypertension (> 160mmHg)</i>	+1
<i>Abnormal liver / renal function</i>	+1 / +1
<i>Stroke</i>	+1
<i>Bleeding</i>	+1
<i>Labile INRs (TFT < 60%)</i>	+1
<i>Elderly (idade > 65 anos)</i>	+1
<i>Drugs / alcohol</i>	+1 / +1

TFT: tempo na faixa terapêutica

Pacientes de alto risco para fenômenos tromboembólicos, frequentemente, também são os que têm maiores chances de apresentar eventos hemorrágicos como efeito adverso da terapia antitrombótica(1), visto que os fatores de risco de AVC e de sangramento se sobrepõem. Idade avançada, por exemplo, é um dos mais importantes preditores de AVC isquêmico e de sangramento em pacientes com FA(9). Cabe salientar que o benefício clínico líquido, pesando a redução de AVC contra o risco de sangramento, é ainda maior nesses pacientes com alto risco de eventos hemorrágicos(2).

Embora o risco de sangramento seja significativamente menor que a proteção conferida pelo tratamento, os pacientes que mais se beneficiam da anticoagulação oral acabam ficando menos protegidos quando o risco de hemorragia é superestimado(1), já que a subutilização da anticoagulação, baseada em uma errônea percepção do risco de sangramento, continua sendo comum(2). Uma alta pontuação no escore de risco de sangramento, portanto, não deve contraindicar o uso de anticoagulantes orais, devendo os fatores de risco ser identificados e os modificáveis corrigidos. Minimizar os fatores de risco para sangramento é fundamental visando reduzir a taxa de eventos hemorrágicos(9), o que inclui controle da hipertensão arterial, controle de locais de sangramentos prévios, especialmente no trato gastrointestinal, melhora da labilidade do TP/RNI, através de um acompanhamento mais próximo do paciente e de uma monitorização laboratorial mais frequente, redução da ingestão excessiva de álcool e reavaliação do uso concomitante de antiplaquetários ou de anti-inflamatórios(8). Em estudo realizado no ambulatório do HCPA incluindo 63 pacientes(18), os fatores de risco modificáveis mais prevalentes foram TP/RNI lábil (36,5%) e uso associado de antiplaquetários, especificamente o AAS (30,2%).

4.5. Prevenção do acidente vascular cerebral

Os antitrombóticos previnem a ocorrência de AVC e de embolização sistêmica nos pacientes com FA pela redução da formação de coágulos trombóticos ou ricos em plaquetas no átrio esquerdo e no apêndice atrial esquerdo, a partir dos quais embolizam através da circulação sistêmica para o cérebro ou outros locais(6). A anticoagulação oral com AVKs ou com NOACs reduz acentuadamente a ocorrência de AVC e de morte nos pacientes com FA. Outras intervenções tais como o controle de ritmo ou da frequência cardíaca melhoram os sintomas relacionados à FA e podem preservar a função ventricular, mas não demonstraram redução da morbidade ou da mortalidade em longo prazo. O benefício clínico líquido é quase universal, com exceção dos pacientes com risco de AVC muito baixo, devendo a anticoagulação oral, portanto, ser utilizada pela maioria dos pacientes com FA(9).

Apesar dessa evidência, a subutilização ou a suspensão precoce da terapia anticoagulante oral ainda é comum na prática clínica(9). Nenhum anticoagulante oral é usado em cerca de um terço dos pacientes com FA e com indicação de uso, e em mais de 50% dos pacientes que recebem AVKs, a qualidade do controle da anticoagulação permanece subótima(8). Sangramentos, tanto maiores quanto menores, percepção errônea de “alto risco de sangramento” com a anticoagulação e os esforços necessários para a monitorização e ajuste da dose dos AVKs estão entre as razões mais comuns para a contraindicação ou suspensão da anticoagulação. Entretanto, o risco considerável de AVC sem a anticoagulação oral muitas vezes ultrapassa o risco de sangramento, mesmo em idosos, em pacientes com disfunção cognitiva, em pacientes com quedas frequentes ou com fragilidade(9).

Avanços recentes têm levado ao melhor manejo da terapia antitrombótica com os AVKs, enfatizando a importância do bom controle de anticoagulação com um TFT média individual > 70%, e com os NOACs. Como resultado, o foco da prevenção do AVC nos pacientes com FA passou a ser a identificação inicial dos pacientes de baixo risco (CHA₂DS₂-VASc 0 nos pacientes masculinos e 1 nos femininos), os quais não necessitam receber nenhuma terapia(5). Na prática, esse fato indica que todos os pacientes com FA devem ser anticoagulados, exceto aqueles de verdadeiro baixo risco (**Figura 2**)(3).

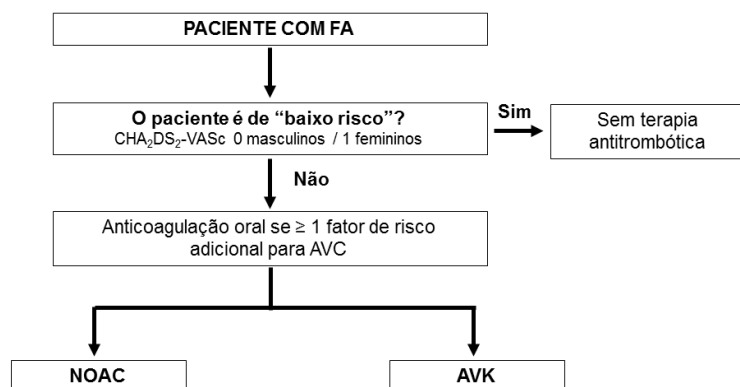


Figura 2. Estratificação de risco e tomada de decisão na tromboprolifaxia de pacientes com FA(5). O fluxograma mostra que o primeiro passo é identificar os pacientes de “baixo risco” usando o escore CHA₂DS₂-VASc, os quais não necessitam de terapia antitrombótica. O próximo passo é considerar a prevenção efetiva de AVC com anticoagulantes orais para aqueles com ≥ 1 fator de risco adicional.

A evidência é convincente de que até mesmo um fator de risco adicional não relacionado ao gênero (NRG; CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 nos pacientes masculinos e ≥ 2 nos femininos) confere um acréscimo de risco significativo de tromboembolismo e de morte (**Figura 1**), com uma benefício clínico líquido positivo para a anticoagulação oral, comparado com o uso de AAS ou de nenhum tratamento antitrombótico(8). Contudo, cabe salientar que o risco absoluto adicional difere entre fatores de risco, sendo muito simplista assumir que todos os fatores possuem igual peso(5). No estudo de Chao et al(19), os fatores de risco que foram associados com maior risco de AVC em pacientes com FA e um único fator de risco adicional NRG foram idade entre 65-74 anos e diabetes. Visto que os ensaios clínicos focados em um único fator de risco são limitados, a anticoagulação oral nesses casos deve ser considerada depois da avaliação dos riscos de sangramento e das preferências do paciente(5).

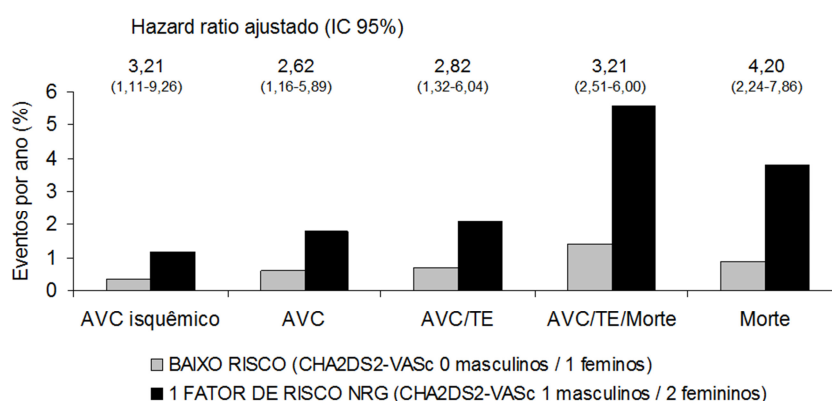









Figura 1. Risco de AVC com um único fator de risco adicional não relacionado ao gênero(20). AVC: acidente vascular cerebral; TE: tromboembolismo sistêmico; NRG: não relacionado ao gênero; IC: intervalo de confiança

As diretrizes recomendam diferentes abordagens na trombopprofilaxia dos pacientes com FA(8): a **Tabela 5** resume as recomendações das últimas diretrizes da *American Heart Association* (AHA)(6), da Sociedade Brasileira de Cardiologia(3) e da *European Society of Cardiology* (ESC)(9). As diretrizes da AHA classificam os pacientes com FA como tendo baixo, moderado ou alto risco de AVC, recomendado o tratamento antitrombótico de acordo com essa classificação. Para os pacientes de alto risco ($CHA_2DS_2-VASc \geq 2$), a anticoagulação oral é recomendada, enquanto que para os de baixo risco ($CHA_2DS_2-VASc = 0$) nenhum tratamento antitrombótico deve ser considerado. Para os pacientes moderado risco ($CHA_2DS_2-VASc = 1$), anticoagulantes orais, AAS ou nenhum tratamento antitrombótico são opções possíveis, dependendo dos fatores de risco do paciente e de suas preferências. As últimas diretrizes da ESC, por outro lado, recomendam que os pacientes de baixo risco ($CHA_2DS_2-VASc = 0$ nos pacientes masculinos e 1 nos femininos) não necessitam receber tratamento antitrombótico, indicando, por outro lado, anticoagulação oral aos pacientes com pelo menos um fator de risco adicional não relacionado ao gênero. Nas diretrizes da SBC, não é feita menção aos fatores adicionais não relacionados ao gênero, sendo a anticoagulação dos pacientes com CHA_2DS_2-VASc igual a 1 opcional e na dependência do risco de sangramento e da opção do paciente.

Tabela 5. Recomendações de terapia antitrombótica das últimas diretrizes da AHA(6), SBC(3) e ESC(9) em pacientes com FA não valvar.

		CHA_2DS_2-VASc		
		0	1	≥ 2
 American Heart Association	AHA 2014	 Nada IIa/B	ACO/AAS/Nada IIb/C	ACO
	SBC 2016	 Nada I/B	ACO/Nada IIa/C	ACO
 EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY	ESC 2016	 Nada	 ACO IIa / B	ACO
			 Nada III/B	

Grau de recomendação/nível de evidência. ACO: anticoagulação oral; AAS: ácido acetilsalicílico; AHA: American Heart Association; SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia; ESC: European Society of Cardiology.

É importante destacar que a manutenção da anticoagulação na FA crônica deve ser feita por tempo indefinido, inclusive quando a estratégia de controle do ritmo parece ter sido efetivamente alcançada(1). Um equívoco comum é o de que a FA paroxística está associada a um baixo risco de AVC, enquanto, na verdade, muitos estudos mostram ser o risco quase idêntico às formas persistente ou permanente. As diretrizes recomendam o tratamento da FA paroxística com anticoagulantes orais usando regras idênticas às aplicadas aos demais tipos de FA(8). Em razão disto, deve-se ter atenção especial aos pacientes com FA paroxística que permanecem assintomáticos e que ficam desprotegidos da anticoagulação quando a impressão clínica equivocada de controle do ritmo leva à suspensão da anticoagulação(1).

4.5.1. Antiplaquetários

O uso do AAS não é efetivo nem seguro na trombopprofilaxia de pacientes com FA, e a recomendação de seu uso para essa finalidade tem sido removida das diretrizes(8). O uso de AAS é observado em muitos pacientes apesar das evidências de que é substancialmente menos efetivo do que a varfarina na prevenção de AVC e de que está associado um nível semelhante de risco de sangramento maior(2). O AAS é ainda amplamente usado incorretamente na prevenção primária ou mesmo secundária de AVC em um quarto a um terço dos pacientes com FA com indicação de anticoagulação oral, presumivelmente devido à errônea percepção da eficácia e da segurança na prevenção AVC, o que é provável de estar contribuindo para continuar a subutilização dos anticoagulantes(8).

Em pacientes com FA, a anticoagulação oral com AVKs reduz o risco de AVC em 64% e a mortalidade por todas as causas em 26% em comparação aos tratamentos controle / placebo(21). Por outro lado, o uso da terapia antiplaquetária em pacientes com FA só reduziu a incidência de AVC em 22%, sem redução significativa da mortalidade. Quando os dados dos antiplaquetários são restritos ao AAS, há uma redução não significativa de AVC de 19%. Mesmo essa redução de 19% é impulsionada por um único estudo positivo, o SPAF 1 trial(22), que mostrou redução de 42% de AVC em comparação com placebo. Além disso, o AAS não reduziu a incidência de AVC em pacientes > 75 anos nesse estudo e nem preveniu a ocorrência de AVCs graves(5).

O risco de sangramento com o uso do AAS não é diferente do risco com o uso de AVKs ou NOACs, enquanto que os AVKs e os NOACs, mas não o AAS, previnem o AVC efetivamente nos pacientes com FA(9). Mesmo em pacientes idosos, a varfarina é superior ao AAS na prevenção de AVC e de eventos trombóticos, sendo, entretanto, a taxa de sangramento maior e hemorragia intracraniana semelhante(5). Em relação aos NOACs, o estudo AVERROES(23) mostrou que apixabana foi superior ao AAS na prevenção de AVC entre os pacientes que foram considerados impróprios ou que se recusaram a ser tratados com varfarina, com uma taxa similar de sangramento maior e de hemorragia intracraniana entre os dois tratamentos.

O estudo BAFTA(24) também avaliou a eficácia da varfarina entre idosos de alto risco. BAFTA foi desenhado para comparar varfarina com AAS na prevenção e AVC fatal e não fatal, hemorragia intracraniana e outras embolias arteriais clinicamente significativas em uma população de atenção primária de pacientes ≥ 75 anos com FA. Varfarina foi superior na prevenção de AVC e embolização sistêmica sem um aumento significativo do risco de sangramento. O risco anual de hemorragia extracraniana foi de 1,4% no grupo varfarina e de 1,6% no grupo AAS(6).

4.5.2. Antagonistas da vitamina K

O uso de anticoagulantes orais nos pacientes com alto risco de tromboembolismo é fundamental na prevenção de AVC em pacientes com FA(2). Os AVKs foram primeiros anticoagulantes utilizados em pacientes com FA(9), e continuam a ser uma das abordagens mais amplamente utilizadas para a prevenção do AVC, tendo um alto nível estabelecido de eficácia(2).

Como já descrito, o uso dos AVKs reduz o risco de AVC em dois terços e a mortalidade em um quarto em comparação com o controle (AAS ou placebo)(9). A redução de risco absoluto foi de 2,7% ao ano, com consequente número necessário para tratar (NNT) de 37 pacientes em 1 ano para evitar 1 AVC, sendo esse número de 12 pacientes se considerados pacientes com AVC ou ataque isquêmico transitório (AIT) prévios(6).

A eficácia do tratamento com os AVKs está diretamente relacionada com o TFT, ou seja, percentual do tempo com tempo de protrombina/razão normalizada internacional (TP/RNI) entre 2,0-3,0(25). O uso da varfarina requer um controle de anticoagulação ideal, definido como um TFT médio > 70%, que está associado com os melhores resultados de eficácia e segurança(2) (TFT é também um importante preditor de sangramento maior(9)).

Os AVKs com dose ajustada visando a manutenção dentro do TP/RNI terapêutico de 2,0-3,0 estão bem estabelecidos como anticoagulantes orais para prevenção de AVC em pacientes com FA, mas têm importantes limitações, incluindo significativa variabilidade inter e intra pacientes do TP/RNI como resultado de fatores de dieta, drogas associadas e relacionados ao paciente(5). Apesar das fortes evidências de eficácia da varfarina, várias limitações estão relacionadas à sua subutilização. A janela terapêutica estreita e aumento do risco de sangramento, inclusive cerebral, tem impedido o uso mais amplo, especialmente entre os idosos. Interações com outras drogas, efeitos de alterações na dieta e a exigência de acompanhamento frequente com exames de TP/RNI também fazem com que o ajuste de dose da varfarina seja desafiador para os médicos e os pacientes. Mesmo em ensaios clínicos bem conduzidos, o TFT dos pacientes em uso de varfarina esteve entre 55 e 66%(6). Em estudo realizado no ambulatório de anticoagulação do HCPA incluindo 63 pacientes com FA não valvar, o TFT médio foi de 64,8% durante o seguimento de 1 ano(26).

4.5.3. Novos anticoagulantes orais

O uso dos AVKs e do AAS na prevenção de AVC em pacientes com FA continua a ser comum. O uso da varfarina é complicado pela falta de acesso a serviços de monitoramento eficazes, juntamente pelo seu perfil farmacocinético imprevisível. O uso do AAS, por outro lado, está associado a riscos significativos de sangramento e reduzida eficácia para prevenção de AVC. A introdução dos NOACs possibilitou a existência de um método alternativo para prevenção de AVC, o qual pode superar muitas das limitações do uso dos AVKs e do AAS, incluindo redução da necessidade de monitoramento e do risco de eventos hemorrágicos. Os NOACs tem um perfil farmacocinético previsível e não requerem monitorização regular de seu efeito anticoagulante (**Tabela 5**)(2).

Tabela 5. Características essenciais dos AVKs e NOACs(8).

AVKs	NOACs
Início e término de ação lentos, com algumas trombofilias durante esses períodos	Início e término de ação rápidos, sendo o início mais rápido que o término
Dose-resposta variável dependendo do perfil genético do paciente	Dosagem fixa diária (1 ou 2x)
Janela terapêutica estreita (TP/RNI 2,0-3,0)	Efeito anticoagulante estável, relacionado com a dose; não há necessidade da monitorização laboratorial regular da intensidade da anticoagulação, mas a avaliação da função renal basal e durante o seguimento é obrigatória
Dosagem guiada pelo TP/RNI exige acompanhamento laboratorial regular e ajustes de doses frequentes	Algumas interações clinicamente relevantes com outras drogas; não há interação de alimentos
Várias interações com alimentos / outras drogas, que afetam a intensidade da anticoagulação	Aderência ao tratamento fundamental para a máxima eficácia (mesmo falha na tomada de apenas 1 dose pode resultar em período sem proteção de tromboembolismo(6))
TFT > 65-70% fundamental para prevenção máxima de AVC	Drogas relativamente novas, de alto custo, mas custo-efetivas em comparação aos AVKs
Utilizado na prática clínica há muito tempo; medicamentos de baixo custo	

Duas classes de NOACs estão atualmente disponíveis, com quatro drogas licenciadas para uso como anticoagulantes em pacientes com FA não valvar: os inibidores diretos da trombina (dabigatrana) e do fator Xa (rivaroxabana, apixaban e edoxabana)(2). Os NOACs foram testados em grandes estudos de fase III(27–30) que confirmaram sua eficácia e segurança em comparação com a varfarina. Ruff et al(31), em meta-análise dos quatro ensaios de fase III comparando os NOACs com a varfarina, observaram que os NOACs reduziram significativamente a ocorrência de AVC / eventos embólicos sistêmicos em 19% em comparação com a varfarina (RR: 0,81; IC95% 0,73-0,91; P < 0,0001), resultado particularmente impulsionado pela redução de AVC hemorrágico (RR 0,49; IC95% 0,38-0,64; P < 0,0001). Os NOACs também reduziram significativamente a mortalidade por todas as causas (RR 0,90, IC95% 0,85-0,95; P = 0,0003) e a hemorragia intracraniana (RR 0,48, IC95% 0,39-0,59; P < 0,0001), mas aumentaram a ocorrência de hemorragia digestiva (RR 1,25, IC95% 1,01-1,55; P = 0,04)(5). É interessante salientar que os benefícios mais significativos dos NOACs foram observados em centros onde o TFT foi < 66%, indicando que o NOACs têm benefícios maiores onde o controle da anticoagulação não é ideal(2).

Os ensaios clínicos randomizados fornecem a evidência mais objetiva sobre um tratamento medicamentoso, mas os resultados podem não ser plenamente aplicáveis no mundo real devido aos seus critérios de inclusão e exclusão(8). Os pacientes com válvulas cardíacas mecânicas ou com estenose mitral hemodinamicamente significativa foram excluídos de todos os 4 principais ensaios clínicos (RE-LY(27), ARISTOTLE(28), ROCKET-AF(29) e ENGAGE AF-TIMI 48(30)); portanto, esses pacientes ainda devem ser anticoagulados com varfarina. Para pacientes com doença renal crônica (DRC), modificações de dose dos NOACs estão disponíveis; entretanto, para aqueles com DRC grave ou na fase terminal, a varfarina permanece o anticoagulante de escolha, na medida em que para esses pacientes não há dados, ou os mesmos são muito limitados. Nenhum dos quatro principais ensaios clínicos incluiu mulheres grávidas ou lactantes, crianças, pacientes com causas reversíveis de FA ou com hipertensão grave. Pacientes com AVC recente, doença hepática significativa e com múltiplas comorbidades foram igualmente excluídos todos esses estudos(6).

Embora os dados forneçam uma base sólida para o uso de NOACs na prevenção do AVC em pacientes com FA, atualmente não há dados que sugiram que um dos NOACs em particular possa ser superior aos outros(2). Embora os ensaios clínicos dos NOACs tenham sido semelhantes em seus desenhos e nos critérios de inclusão/exclusão, é difícil fazer comparações entre as drogas na ausência de comparações diretas(6). Comparações indiretas têm limitado valor na tomada de decisão devido às diferenças nas características dos estudos e, portanto, a avaliação das particularidades de cada droga com o perfil do paciente é necessária na escolha do novo anticoagulante oral a ser prescrito(2).

A seleção da terapia antitrombótica depende de um grande número de variáveis, incluindo fatores clínicos, preferências do médico e do paciente, além do custo, sendo os NOACs, atualmente, consideravelmente mais caros do que a varfarina(6). Como visto, o uso dos AVKs é limitado pelo intervalo terapêutico estreito, com a necessidade de monitorização laboratorial frequente e ajustes de dose, mas, quando se obtém um TFT adequado (por exemplo, $\geq 70\%$), são eficazes para a prevenção do AVC em pacientes com FA(9). Meta-análise realizada por Carmo et al(32), incluindo os 4 grandes estudos dos NOACs, descreveu que a superioridade em eficácia dessas novas drogas em relação à varfarina na prevenção do AVC é perdida nos centros em que o TFT é $> 70\%$, aproximadamente, sendo sua segurança relativa aparentemente menos modificada pela qualidade da anticoagulação baseada no TFT.

Se os pacientes estão estáveis, com a anticoagulação facilmente controlada e satisfeitos com o uso da varfarina, não é necessário a troca do tratamento. Mesmo assim, no entanto, é importante discutir essa opção com pacientes que são candidatos para NOACs(6). Os pacientes que estão mais frequentemente fora da faixa terapêutica (TP/RNI 2,0-3,0) são menos propensos a se beneficiar com o uso da varfarina, estando sob risco aumentado de AVC. Nos pacientes em que a adesão é adequada e mesmo assim um TFT não é adequadamente mantido, o uso de NOACs é susceptível de fornecer benefícios clínicos mais significativos(2).

4.6. Escore SAME-TT₂R₂ na tomada de decisão da anticoagulação oral

A anticoagulação oral em pacientes com FA para prevenção de eventos tromboembólicos é uma estratégia com eficácia conhecida e, como visto, dependente do TFT. A predição dos pacientes que atingirão um TFT adequado utilizando os AVKs é um aspecto importante na prática clínica, especialmente no cenário atual em que novos medicamentos, os NOACs, estão disponíveis, sem necessidade da monitorização do TP/RNI. Atualmente, utilizam-se escores que avaliam o risco de o paciente sofrer eventos tromboembólicos (CHADS₂(10) e CHA₂DS₂-VASc(11)), bem como de apresentar o principal efeito adverso dessa terapêutica, ou seja, sangramento (HAS-BLED(15)). Com esses escores consegue-se avaliar a indicação e o risco da terapia, porém eles não trazem consigo a informação de como o paciente responderá ao tratamento, ou seja, se manterá um TFT adequado. A predição de maneira fácil de quais pacientes com FA são prováveis de atingir um TFT adequado com o uso dos AVKs poderia guiar a tomada de decisão da estratégia de anticoagulação com AVKs ou NOACs(33).

Recentemente, Apostolakis et al(34) propuseram e validaram o escore SAME-TT₂R₂, tendo observado ser possível identificar os pacientes com FA que provavelmente atingirão um TFT adequado (> 65-70%) em uso de AVKs (pontuação 0-1), bem como os que terão um baixo TFT (pontuação ≥ 2), necessitando de intervenções adicionais (consultas adicionais, intervenções educacionais(5)) para conseguir um TFT adequado, sendo esses possíveis candidatos para o uso dos NOACs. Estudos posteriores já validaram esse escore tanto para predição de TFT(33,35–42) como de eventos adversos(33,35–37,41,42). Alguns, entretanto, mostraram incapacidade do escore para tal(43–45).

Tabela 2. Escore SAME-TT₂R₂(34).

Componente do escore	Pontuação
Sexo feminino	1
Abaixo de 60 anos	1
História Médica (> 2 comorbidades*)	1
Tratamento com amiodarona	1
Tabagismo	2
Raça não-branca	2

*Acidente vascular cerebral prévio; diabetes; doença arterial periférica, coronariana, hepática, pulmonar, renal; hipertensão arterial e insuficiência cardíaca. Adaptado de Sex, Age, Medical history, Treatment, Tobacco use, Race.

Ruiz-Ortiz et al(40), analisando prospectivamente pacientes de ambulatórios de cardiologia espanhóis, observaram um declínio progressivo da média do TFT de acordo com a pontuação obtida no escore. Nesse estudo, os pacientes com pontuação 0 tiveram um TFT médio de $67,5 \pm 24,6\%$, enquanto que, nos pacientes com pontuação ≥ 4 , a média do TFT foi de $52,7 \pm 28,7\%$ ($P < 0,01$), sendo a área sob a curva ROC para o desfecho $\text{TFT} \geq 65\%$ de 0,57 (IC95%: 0,53-0,60; $P < 0,0005$). Roldán et al(39), analisando 459 pacientes de um ambulatório de anticoagulação, observaram que pacientes com pontuação 0-1 tinham um TFT médio de $67 \pm 18\%$, enquanto que, nos pacientes com pontuação ≥ 2 pontos, esse valor era de $61 \pm 16\%$ ($P < 0,001$). Nesse estudo, o *odds ratio* de atingir um $\text{TFT} < 65\%$ foi de 2,10 (IC95%: 1,44-3,06; $P < 0,001$) nos pacientes com escore ≥ 2 . Em estudo retrospectivo incluindo 4.468 pacientes selecionados a partir de registro das unidades de atenção primária do Reino Unido, Martinez et al(42) descreveram que a proporção de pacientes com $\text{TFT} \geq 60\%$ foi de 44,1% nos pacientes com escore 0-1, e de 37,1% nos com escore ≥ 2 ($P < 0,01$).

A associação da pontuação do escore com a ocorrência de eventos adversos da anticoagulação (sangramento maior, AVC, embolização sistêmica e/ou óbito) foi descrita em estudos posteriores(33,35–37,41,42) ao estudo original(34), relacionando sempre a qualidade da anticoagulação, avaliada pelo TFT, com a ocorrência desses desfechos. Isoladamente, apenas o estudo de Poli et al(38) não observou essa relação. Em estudo retrospectivo incluindo 4.468 pacientes com FA em uso de AVKs durante seguimento de 3 anos, Martinez et al(42) observaram um risco de AVC superior nos pacientes com escore ≥ 2 em comparação à pontuação 0-1, ao longo do acompanhamento (*log rank* $P < 0,01$). Lip et al(37), em estudo retrospectivo com 8.120 pacientes com seguimento médio de 1.016 ± 1.108 dias, descreveram que o escore SAME-TT₂R₂ foi preditivo de AVC/tromboembolismo ($P = 0,007$), sangramento grave ($P < 0,0001$) e morte ($P < 0,002$), refletindo o TFT subótimo nos pacientes com escore ≥ 2 .

Diversos estudos têm proposto a inclusão do escore SAME-TT₂R₂ no fluxograma de decisão sobre qual anticoagulante ser usado em pacientes com FA recém-diagnosticada (**Figura 3**)(2,5,8,39,46–49). Naqueles pacientes com escore SAME-TT₂R₂ elevado (pontuação ≥ 2), visto existir uma maior probabilidade de baixa efetividade da anticoagulação com os AVKs, seria iniciado direto o uso dos NOACs. Assim, um período de teste com a varfarina (“*trial of warfarin*”) poderia ser evitado, visto que alguns pacientes estariam expostos a um alto risco de AVC isquêmico durante essa fase de iniciação do tratamento(2). Por outro lado, aqueles com pontuação 0-1 iniciariam o uso de AVKs, sendo esse trocado por NOACs se o TFT não fosse adequado no seguimento (> 70%). As diretrizes atuais para o manejo da FA, entretanto, ainda não incluíram essa estratégia nas suas recomendações(3,6,9).

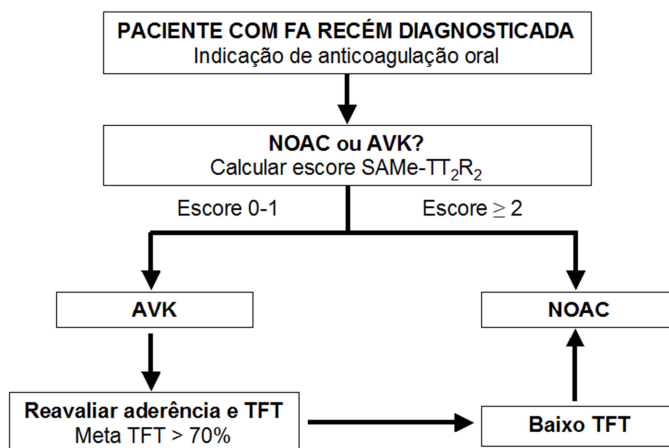


Figura 3. Utilização do escore SAME-TT₂R₂(34) no auxílio da tomada de decisão entre um AVK e um NOAC. Em um paciente com FA recém diagnosticada, virgem de anticoagulação, algumas características clínicas podem estar associadas com uma maior probabilidade de um elevado TFT. Essas características foram incorporadas ao escore SAME-TT₂R₂, no qual uma pontuação de 0-1 sugere que o paciente atingirá um TFT adequado com o uso de AVKs, enquanto que uma pontuação ≥ 2 sugere que um TFT adequado será difícil de ser atingido, sendo indicado o uso de um novo anticoagulante oral(5).

5. Justificativa

A aplicação do escore SAME-TT₂R₂ em conjunto com os escores para avaliação da indicação de anticoagulação baseados no risco de AVC (CHADS₂ e/ou CHA₂DS₂-VASc) e do risco de sangramento (HAS-BLED) permitiria, também, a obtenção de uma avaliação da futura qualidade desse tratamento. Com esse tipo de seleção, realizando-se uma intervenção baseada no risco do paciente, seria possível que novas tecnologias (no caso, os NOACs), normalmente mais caras e menos disponíveis, fossem direcionadas para um grupo de pacientes com indicação mais precisa.

6. Objetivos

- **Objetivo primário**
Descrever o TFT de acordo com o escore SAME-TT₂R₂ em pacientes com FA não valvar em anticoagulação com AVKs
- **Objetivo secundário**
Relacionar a pontuação obtida no escore SAME-TT₂R₂ com a ocorrência de eventos adversos em pacientes com FA não valvar em anticoagulação com AVKs

7. Artigo

Anexo 1

Pivatto Júnior F, Scheffel RS, Ries L, Wolkind RR, Marobin R, Barkan SS et al.

SAMe-TT₂R₂ score in the outpatient anticoagulation clinic to predict time in therapeutic range and adverse events

Arq Bras Cardiol. 2017;108(4):290-6.

Anexo 2

Pivatto Júnior F, Scheffel RS, Ries L, Wolkind RR, Marobin R, Barkan SS et al.

Uso do escore SAMe-TT₂R₂ em ambulatório de anticoagulação para predição de tempo na faixa terapêutica e de eventos adversos.

Arq Bras Cardiol. 2017;108(4):290-6.

8. Conclusões

- Os pacientes com baixo risco de anticoagulação inadequada (pontuação 0-1 no escore SAMe-TT₂R₂) tiveram uma mediana de TFT superior (69,2 vs. 56,3%; P = 0,002) aos pacientes de alto risco (pontuação ≥ 2)
- O percentual de pacientes com TFT ≥ 60%, 65% ou 70% foi superior nos pacientes de baixo risco (P < 0,001, P = 0,001 e P = 0,003)
- Os pacientes de baixo risco tiveram um percentual menor de eventos adversos (sangramento maior, AVC, AIT, TE e óbito), embora não estatisticamente significativo (7,2 vs. 11,2%; P = 0,369)
- O escore SAMe-TT₂R₂ teve capacidade modesta de predição de TFT ≥ 65% (área sob a curva ROC 0,612, IC95% 0,544-0,681; P = 0,002)

9. Referências

1. 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(6Supl.1):1–39.
2. Massaro AR, Lip GYH. Stroke prevention in atrial fibrillation: focus on Latin America. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(6):576–89.
3. Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Teixeira RA et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(4Supl.2):1–22.
4. 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;285(18):2370–5.
5. Lip GYH, Fauchier L, Freedman SB, Van Gelder I, Natale A, Gianni C et al. Atrial fibrillation. *Nat Rev Dis Primer.* 2016;2:16016.
6. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(21):e1-76.
7. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation.* 2011;123(14):1501–8.
8. Freedman B, Potpara T, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet.* 2016;388(10046):806–17.
9. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893–962.
10. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001;285(22):2864–70.
11. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ et al. 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;137(2):263–72.
12. Roskell NS, Samuel M, Noack H, Monz BU et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonists: a systematic review of randomized and observational studies. *EP Eur.* 2013;15(6):787–97.

13. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(4):395–401.
14. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. 2006;151(3):713–9.
15. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. 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;138(5):1093–100.
16. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GYH. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(9):861–7.
17. Beltrame RCF, Giasson FTB, Silva ALFA da, Gomes BS, Amon LC, Blaya MB et al. Use of HAS-BLED score in an anticoagulation outpatient clinic of a tertiary hospital. *Int J Cardiovasc Sci*. 2017;30(6):517–25.
18. Pivatto Júnior F, Silva ALF da, Bezerra IV, Pires LM, Amon LC, Blaya MB et al. Major bleeding risk assessment in atrial fibrillation patients taking vitamin K antagonists. *Clin Biomed Res*. 2015;35(2):99–103.
19. Chao T-F, Liu C-J, Wang K-L, Lin Y-J, Chang S-L, Lo LW et al. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(7):635–42.
20. Fauchier L, Clementy N, Bisson A, Ivanes F, Angoulvant D, Babuty D et al. Should atrial fibrillation patients with only 1 nongender-related CHA2DS2-VASc risk factor be anticoagulated? *Stroke*. 2016;47(7):1831–6.
21. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857.
22. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation study. Final results. *Circulation*. 1991;84(2):527–39.
23. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806–17.
24. Mant J, Hobbs FR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9586):493–503.

25. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med.* 2007;167(3):239–45.
26. Pivatto Júnior F, da Silva ALF, Simionato BM, Fuzinato F, Oliveira JC, Pires LM et al. Management of anticoagulation with vitamin K antagonists in a tertiary hospital outpatient clinic. *Clin Biomed Res.* 2014;34(2):139–44.
27. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139–51.
28. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981–92.
29. 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;365(10):883–91.
30. 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;369(22):2093–104.
31. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955–62.
32. Carmo J, Ferreira J, Costa F, Carmo P, Cavaco D, Carvalho S et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants compared with warfarin at different levels of INR control in atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol.* 2017;244:196–201.
33. Gallego P, Roldán V, Marin F, Gálvez J, Valdés M, Vicente V et al. SAME-TT2R2 score, time in therapeutic range, and outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Am J Med.* 2014;127(11):1083–8.
34. 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;144(5):1555–63.
35. Chan PH, Hai JJ, Chan EW, Li WH, Tse HF, Wong IC et al. Use of the SAME-TT2R2 score to predict good anticoagulation control with warfarin in Chinese patients with atrial fibrillation: relationship to ischemic stroke incidence. *PLoS One.* 2016;11(3):e0150674.

36. Abumuaileq RR-Y, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Lopez-Lopez A, Redondo-Diequez A, Alvarez-Iglesias D et al. Evaluation of SAME-TT2R2 risk score for predicting the quality of anticoagulation control in a real-world cohort of patients with non-valvular atrial fibrillation on vitamin-K antagonists. *Europace*. 2015;17(5):711–7.
37. 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;146(3):719–26.
38. Poli D, Antonucci E, Testa S, Lip GYH. A prospective validation of the SAME-TT2R2 score: how to identify atrial fibrillation patients who will have good anticoagulation control on warfarin. *Intern Emerg Med*. 2014;9(4):443–7.
39. Roldán V, Cancio S, Gálvez J, Valdés M, Vicente V, Marín F et al. The SAME-TT2R2 score predicts poor anticoagulation control in AF patients: a prospective “real-world” inception cohort study. *Am J Med*. 2015;128(11):1237–43.
40. Ruiz-Ortiz M, Bertomeu V, Cequier Á, Marín F, Anguita M. Validation of the SAME-TT2R2 score in a nationwide population of nonvalvular atrial fibrillation patients on vitamin K antagonists. *Thromb Haemost*. 2015;114(4):695–701.
41. Proietti M, Lane DA, Lip GYH. Relation of the SAME-TT 2 R 2 score to quality of anticoagulation control and thromboembolic events in atrial fibrillation patients: Observations from the SPORTIF trials. *Int J Cardiol*. 2016;216:168–72.
42. Martinez C, Katholing A, Reitbrock S, Lip GY, Freedman B. SAME-TT2R2 scores predict stroke risk after initiation of vitamin K antagonist therapy for atrial fibrillation: a real-world practice study [Abstract]. *Circulation*. 2014;130:A19565.
43. Al Janubi H, Mohamad S, Mahfouz A, Muabby NE, Tawengi K, Alismaaial M et al. The Same-TT2R2 score does not predict the quality of anticoagulation or outcomes of atrial fibrillation in middle eastern patients [Abstract]. *Glob Heart*. 2016;11(2):e101.
44. Andreu-Cayuelas JM, Puche CM, Caro-Martínez C, Flores-Blanco PJ, Valdés M, Manzano-Fernández S. SAME-TT2R2 score does not predict time in therapeutic range in atrial fibrillation patients after hospitalization for acute decompensated heart failure [Letter]. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(4):453–4.
45. Skov J, Bladbjerg E, Bor MV, Gram J. SAME-TT2R2 does not predict time in therapeutic range of the international normalized ratio in patients attending a high-quality anticoagulation clinic. *Chest*. 2014;145(1):187–8.
46. Fauchier L, Angoulvant D, Lip GYH. The SAME-TT2R2 score and quality of anticoagulation in atrial fibrillation: a simple aid to decision-making on who is suitable (or not) for vitamin K antagonists. *Europace*. 2015;17(5):671–3.
47. Fauchier L, Poli D, Olshansky B. The SAME-TT2R2 score and quality of anticoagulation in AF: Can we predict which patient benefits from anticoagulation?: *Thromb Haemost*. 2015;114(4):657–9.

48. Voukalis C, Lip GYH, Shantsila E. Emerging tools for stroke prevention in atrial fibrillation. *EBioMedicine*. 2016;4:26–39.
49. Esteve-Pastor MA, Roldán V, Valdés M, Lip GYH, Marín F. The SAME-TT2R2 score and decision-making between a vitamin K antagonist or a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in patients with atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(2):177–87.

10. Anexos

SAME-TT₂R₂ Score in the Outpatient Anticoagulation Clinic to Predict Time in Therapeutic Range and Adverse Events

Fernando Pivatto Júnior, Rafael Selbach Scheffel, Lucas Ries, Ricardo Roitman Wolkind, Roberta Marobin, Sabrina Sigal Barkan, Luís Carlos Amon, Andréia Biolo

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS – Brazil

Abstract

Background: The SAME-TT₂R₂ score was developed to predict which patients on oral anticoagulation with vitamin K antagonists (VKAs) will reach an adequate time in therapeutic range (TTR) (> 65%-70%). Studies have reported a relationship between this score and the occurrence of adverse events.

Objective: To describe the TTR according to the score, in addition to relating the score obtained with the occurrence of adverse events in patients with nonvalvular atrial fibrillation (AF) on oral anticoagulation with VKAs.

Methods: Retrospective cohort study including patients with nonvalvular AF attending an outpatient anticoagulation clinic of a tertiary hospital. Visits to the outpatient clinic and emergency, as well as hospital admissions to the institution, during 2014 were evaluated. The TTR was calculated through the Rosendaal's method.

Results: We analyzed 263 patients (median TTR, 62.5%). The low-risk group (score 0-1) had a better median TTR as compared with the high-risk group (score ≥ 2): 69.2% vs. 56.3%, $p = 0.002$. Similarly, the percentage of patients with TTR ≥ 60%, 65% or 70% was higher in the low-risk group ($p < 0.001$, $p = 0.001$ and $p = 0.003$, respectively). The high-risk group had a higher percentage of adverse events (11.2% vs. 7.2%), although not significant ($p = 0.369$).

Conclusions: The SAME-TT₂R₂ score proved to be effective to predict patients with a better TTR, but was not associated with adverse events. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(4):290-296)

Keywords: Atrial Fibrillation; Anticoagulants / adverse effects; Decision Support Techniques; Warfarin; Phenprocoumon; Vitamin K.

Introduction

Vitamin K antagonists (VKAs) reduce the risk for ischemic stroke in patients with atrial fibrillation (AF) by approximately 60%.¹ The efficacy of the treatment with VKAs is directly related to the time in therapeutic range (TTR), that is, percent time with prothrombin time/international normalized ratio (PT/INR) between 2.0 and 3.0.² A previous study³ has suggested that the target TTR would be 58%-65%, below which there appears to be little benefit of oral anticoagulation with VKAs over dual antiplatelet therapy. Additional evidence has emphasized that stroke prevention with the use of VKAs is effective when individual mean TTR is high (> 70%).⁴

Predicting which patients are good candidates for anticoagulation therapy would be very useful. Scores are currently used to assess the risk for thromboembolic events

(CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc),^{5,6} as well as the risk for the major adverse effect from that therapy, bleeding (HAS-BLED).⁷ Those scores allow us to assess the indication for that therapy and its risk; however, they provide no information on how the patient will respond to treatment, that is, whether the patient will maintain the target TTR. An easy prediction of which AF patients are likely to reach the target TTR by using VKAs could guide decision making in the strategy of anticoagulation with VKAs or new oral anticoagulants (NOACs).⁸ Recently, Apostolakis et al.⁹ have proposed and validated the SAME-TT₂R₂ score. Those authors have reported the possibility of identifying AF patients on VKAs who reached the target TTR (score 0-1), as well as those who required additional interventions to reach the target TTR, achieving a low TTR with the use of VKAs (score ≥ 2), being thus likely candidates for the use of NOACs. Later studies have validated that score for the prediction of both TTR^{8,10-17} and adverse events.^{8,10-12,16,17} Others, however, have shown that the score cannot do that.¹⁸⁻²⁰

In a previous study,²¹ we have described our experience in an outpatient anticoagulation clinic of a Brazilian tertiary hospital, with a mean TTR of 64.8%. This study aimed at describing the TTR according to the SAME-TT₂R₂ score, in addition to relating the score obtained with the occurrence of adverse events in patients with nonvalvular AF on anticoagulation with VKAs.

Mailing Address: Fernando Pivatto Júnior •

Rua Ramiro Barcelos, 2.350, sala 700. Postal Code 90.035-903, Porto Alegre – RS, Brazil

E-mail: fpivatto@gmail.com

Manuscript received August 23, 2016, revised manuscript November 30, 2016, accepted December 13, 2016

DOI: 10.5935/abc.20170052

Methods

This is a retrospective cohort including patients on oral anticoagulation with VKAs being followed up at the Outpatient Anticoagulation Clinic of the Internal Medicine Service of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a university-affiliated hospital for tertiary care in the Southern region of Brazil. Decisions regarding anticoagulation management were based on the protocol by Kim et al.²² All patients attending consultations from January to March 2014 were screened, and those with nonvalvular AF were included in this study. Valvular AF was considered when moderate to severe mitral stenosis or prosthetic heart valve coexisted.⁴

The risk for ischemic stroke was estimated based on the CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores, while the risk for bleeding was estimated based on the HAS-BLED score.⁵⁻⁷ To analyze the SAME-TT₂R₂ score (0-8 points), the following variables were assessed: female sex (1 point), age < 60 years (1 point), presence of > 2 comorbidities (1 point), use of amiodarone to control heart rhythm (1 point), smoking within 2 years (2 points), and non-Caucasian race (2 points). The following were considered comorbidities: previous stroke, diabetes, peripheral artery disease, coronary artery disease, liver disease, lung disease, kidney disease, hypertension, and heart failure. Patients were categorized based on the SAME-TT₂R₂ score into two groups: low risk (0-1 point) and high risk (≥ 2 points).⁹

Demographic and clinical data and results from complementary tests were obtained via retrospective assessment to electronic medical records, outpatient clinic consultations, visits to the emergency unit and admissions to the HCPA from January to December 2014. Patients lost to follow-up, those who died or whose anticoagulation with VKAs was suspended were also included in the analysis, and the TTR was analyzed up to the last available PT/INR test. Patients were assessed regarding anticoagulation control (via PT/INR tests) and occurrence of adverse events [major bleeding, stroke, transient ischemic attack (TIA), systemic embolism or death]. The TTR was estimated by use of the Rosendaal's linear interpolation method.²³

The laboratory tests, left ventricular ejection fraction (preferably assessed on echocardiogram) and number of drugs used were recorded based on the information available on the date closest to the beginning of follow-up. Anemia was considered when hemoglobin (Hb) < 13.0 g/dL for men or < 12 g/dL for women.²⁴ Uncontrolled hypertension was defined as systolic blood pressure > 160 mm Hg at the outpatient clinic visit closest to the beginning of follow-up.⁷ Major bleeding was characterized as an event requiring hospitalization or transfusion of red blood cell concentrate, or Hb drop ≥ 2 g/dL.⁷ Kidney disease was considered in the presence of kidney transplantation, chronic dialysis, or serum creatinine ≥ 2.26 mg/dL.⁷ Liver disease was considered in the presence of chronic liver disease (ex.: cirrhosis) or biochemical evidence of significant liver damage (ex.: bilirubin > 2x the upper limit of normality, associated with aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase or alkaline phosphatase levels > 3x the normal limit).⁷

Statistical analysis

Data were analyzed with the *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) software, version 21.0. Descriptive analysis was performed based on the distribution of absolute and relative frequency for qualitative variables, and based on mean \pm standard deviation and median for quantitative variables with symmetrical and asymmetrical distribution, respectively. The median 25–75% percentiles were presented when deemed suitable. The groups were compared by using non-paired Student *t* test for symmetrical quantitative variables, Mann-Whitney U test for asymmetrical quantitative variables, and chi-square test for categorical variables. In low-frequency situations, Fisher exact test was used. The normality of the distribution of each variable was assessed by using Shapiro-Wilk test. Area under the *Receiver Operating Characteristic* (ROC) curve was calculated to assess the ability of the SAME-TT₂R₂ score to predict the outcome 'TTR $\geq 65\%$ ' and the occurrence of adverse events, the best cutoff point of the score being considered that with the highest sensitivity \times specificity product. Event-free survival was assessed by using Kaplan-Meier curves with the Log-Rank test. The significance level adopted for all tests was 5%. This study was submitted to the Committee on Ethics and Research from the HCPA, and approved.

Results

This study assessed 263 patients on oral anticoagulation with VKAs due to nonvalvular AF, corresponding to 38.5% of those being followed up at the Outpatient Anticoagulation Clinic of the HCPA. Of those, 205 patients (77.9%) completed the follow-up (Figure 1). Table 1 shows the demographic characteristics of the sample.

During follow-up, 2,754 PT/INR tests (median: 10 tests/patient) were performed, and 1,270 (46.1%) resulted between 2.0 and 3.0. Median TTR was 62.5% (P25-75 44.2%-79.5%). The median of subtherapeutic PT/INR time (< 2.0) was 18.9%, and that of suprathreshold PT/INR time (> 3.0), 9.6%.

Regarding the SAME-TT₂R₂ score, 138 patients (52.5%) had it 0-1 (low risk), while 125 (47.5%) had it ≥ 2 (high risk), the median being 1 (1-2). When assessing the SAME-TT₂R₂ score criteria individually (Table 2), the criterion "medical history" (presence of > 2 comorbidities) was the most prevalent (57.0%). Low-risk (score 0-1) patients had a significantly higher median TTR as compared to high-risk (score ≥ 2) ones: 69.2% vs. 56.3% ($p = 0.002$). Likewise, the percentage of patients with TTR $\geq 60\%$, 65% or 70% was higher among low-risk patients for all cutoff points analyzed (Figure 2).

When assessing the ability of the SAME-TT₂R₂ score to predict the outcome 'TTR $\geq 65\%$ ' by using the ROC curve (Figure 3), the cutoff point ≥ 2 showed the best combination of sensitivity and specificity (63.8% and 58.1%, respectively). The area under the curve was 0.612 (95%CI: 0.544 – 0.681; $p = 0.002$).

During follow-up, there were 24 (9.1%) adverse events, whose complete description is shown in Table 3. Neither TIA nor systemic embolism occurred during the period studied. High-risk patients (score ≥ 2) had more events, but with no

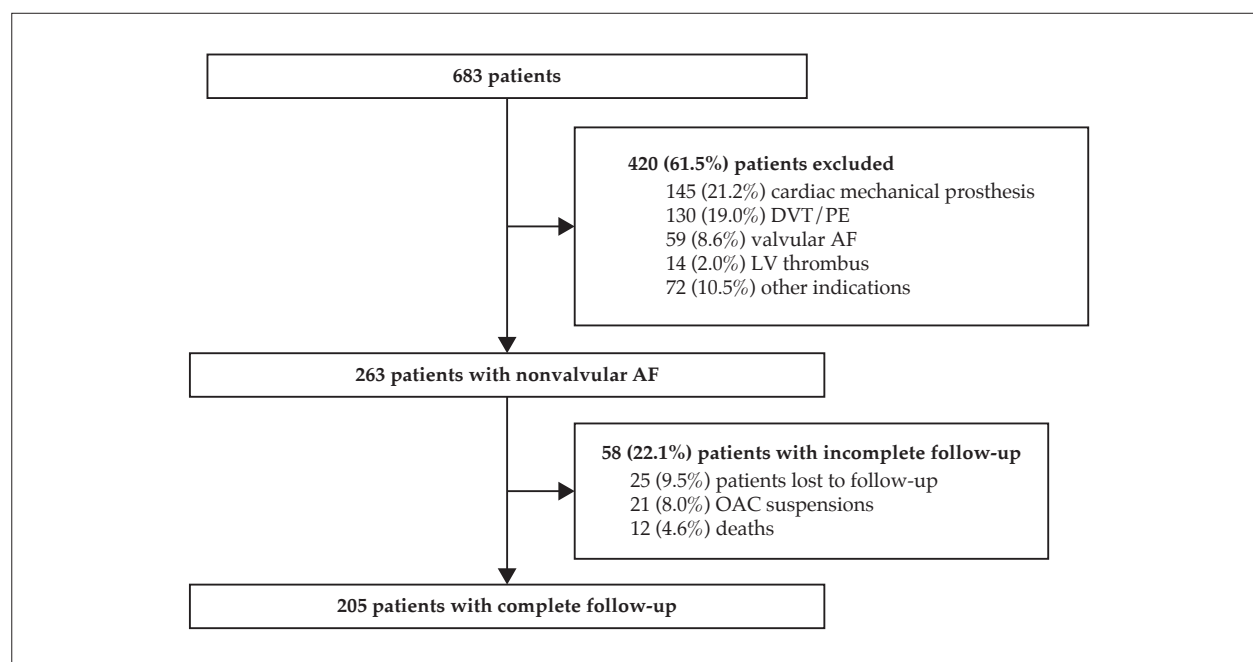


Figure 1 – Study diagram. DVT: deep venous thrombosis; PTE: pulmonary embolism; AF: atrial fibrillation; LV: left ventricular; OAC: oral anticoagulation.

Table 1 – Demographic characteristics of the sample

Variable	n = 263
Female sex	113 (43.0)
Age (years)	71.2 (64.1-78.5)
Use of warfarin	256 (97.3)
Labile PT/INR (TTR < 60%)	124 (47.1)
Hypertension	231 (87.8)
Uncontrolled hypertension	22 (8.4)
HF/LVEF < 40%	149 (56.7)
Diabetes	108 (41.1)
Previous stroke/TIA	96 (36.5)
Coronary artery disease	76 (28.9)
Use of antiplatelet drugs/NSAIDs	64 (24.3)
Anemia	67 (25.5)
Pulmonary disease	36 (13.7)
Previous major bleeding	24 (9.1)
Peripheral artery disease	25 (9.5)
Kidney disease	7 (2.7)
Liver disease	2 (0.8)
Number of medications	7 (6-9)
CHADS ₂	3 (2-4)
CHA ₂ DS ₂ -VASc	4 (3-5)
HAS-BLED	2 (1-3)

PT/INR: prothrombin time / international normalized ratio; TTR: time in therapeutic range; HF: heart failure; LVEF: left ventricular ejection fraction; TIA: transient ischemic attack; NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs. Categorical variables are shown as n (%), and continuous variables, as median (25%-75%).

Table 2 – Prevalence of the SAME-TT₂R₂ score components

Score Component	n (%)
S Sex (female)	113 (43.0)
A Age (< 60 years)	41 (15.6)
Me Medical history (> 2 comorbidities*)	150 (57.0)
T Treatment (amiodarone)	26 (9.9)
T ₂ Tobacco use (within 2 years)	37 (14.1)
R ₂ Race (non-Caucasian)	22 (8.4)

*Previous stroke, diabetes, peripheral artery disease, coronary artery disease, liver disease, lung disease, kidney disease, hypertension, and heart failure.

statistically significant difference (11.2% vs. 7.2%; p = 0.369). The area under the ROC curve of the score for the occurrence of adverse events was 0.566 (95%CI: 0.449 - 0.682; p = 0.289), ≥ 2 being again the best cutoff point, with sensitivity and specificity of 58.3% and 53.6%, respectively. Figure 4 shows the event-free survival curves.

Discussion

The use of anticoagulation in patients with AF to prevent thromboembolic events is known to be effective and TTR-dependent. Predicting which patients on VKAs are more likely to reach the target TTR is important, especially currently when new drugs that do not require PT/INR monitoring are available. In this study with a Brazilian sample, the SAME-TT₂R₂ score proved to be a good predictor of TTR for nonvalvular AF patients on oral anticoagulation with VKAs. That score can be useful in the initial assessment of patients

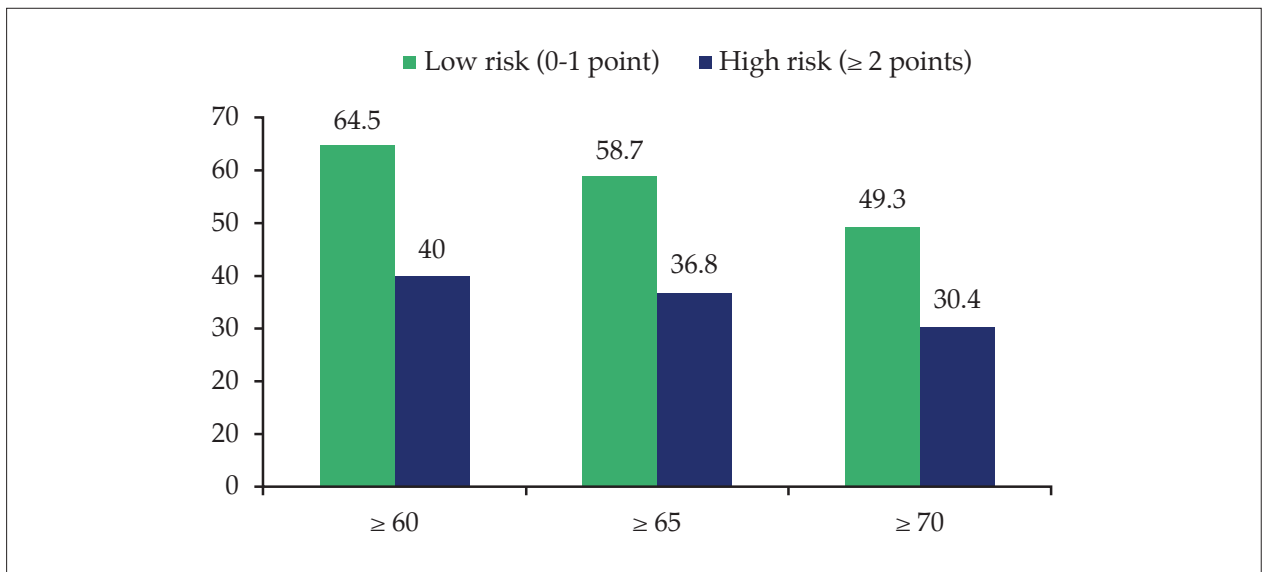


Figure 2 – Percentage of patients with TTR ≥ 60%, 65% and 70% according to the points obtained in the SAME-TT₂R₂ score ($p < 0.001$, 0.001 and 0.003 , respectively).

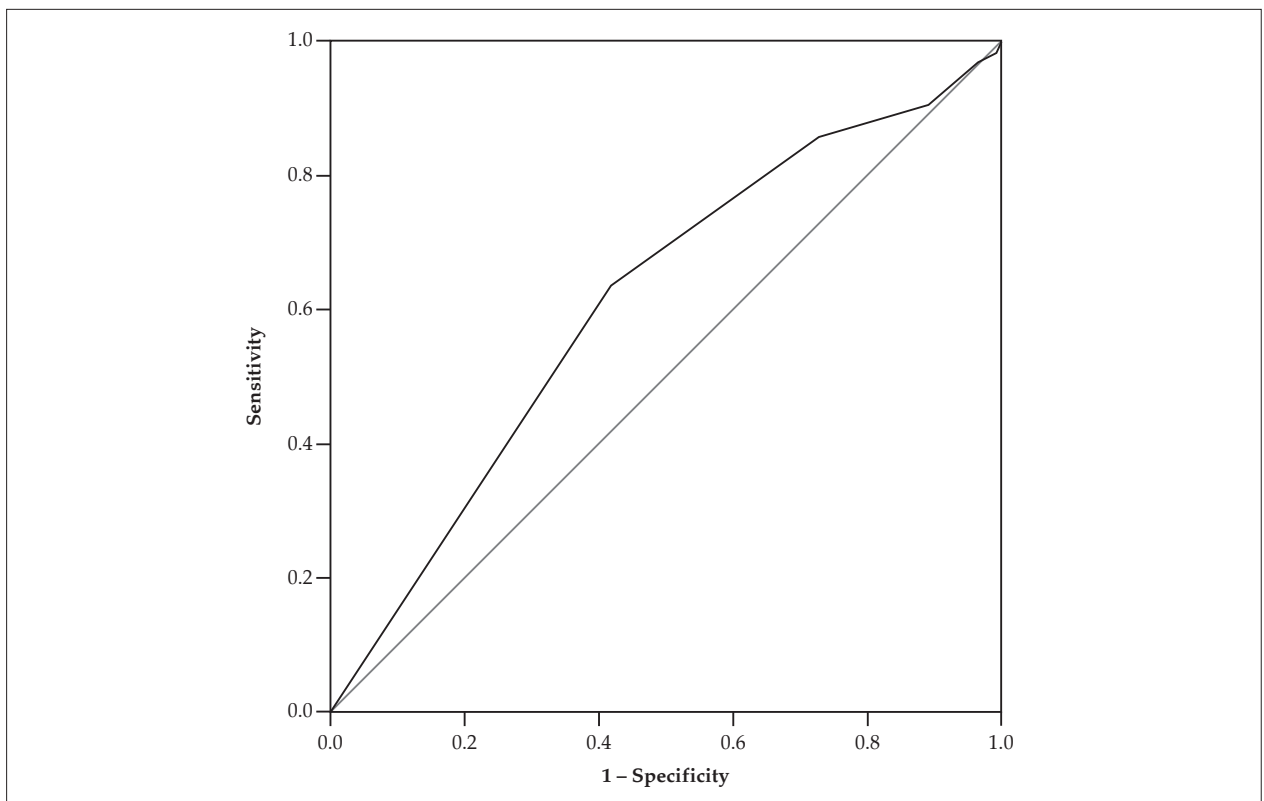


Figure 3 – ROC curve for the outcome 'TTR ≥ 65%'.

with indication for anticoagulation. Median TTR, as well as the percentage of patients with TTR ≥ 60%, 65% and 70%, were higher among patients with a low SAME-TT₂R₂ score (0-1 point) as compared to the group whose score was ≥ 2.

The usefulness of that score in other populations and clinical settings has been reported. Ruiz-Ortiz et al.,¹⁵ in a prospective analysis of Spanish cardiology outpatients, have reported a progressive decrease in mean TTR according to

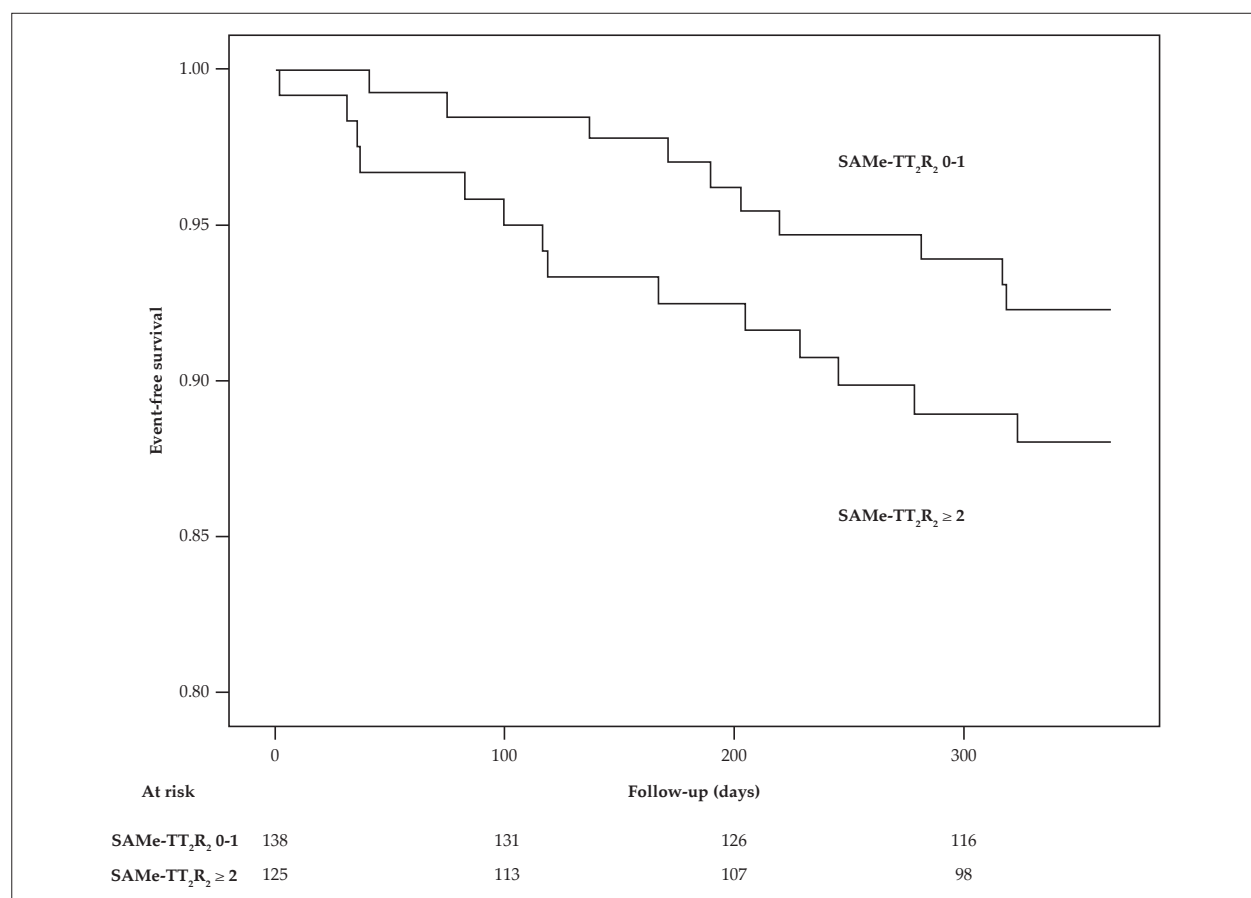


Figure 4 – Event-free survival curve according to the points obtained in the SAMe-TT₂R₂ score ($p = 0.224$).

Table 3 – Adverse events in total follow-up and according to the points obtained in the SAMe-TT₂R₂ score.

Adverse Events	n = 263	SAMe-TT ₂ R ₂		p
		0-1 point	≥ 2 points	
Major bleeding	15 (5.7)	6 (4.3)	9 (7.2)	0.465
Stroke	4 (1.5)	1 (0.7)	3 (2.4)	0.349
Death	12 (4.6)	5 (3.6)	7 (5.6)	0.637
TOTAL	24 (9.1)	10 (7.2)	14 (11.2)	0.369

Data shown as n (%).

the score obtained. In their study, patients who scored 0 had a mean TTR of $67.5\% \pm 24.6\%$, while those who scored ≥ 4 had a mean TTR of $52.7\% \pm 28.7\%$ ($p < 0.01$), with an area under the ROC curve for the outcome 'TTR $\geq 65\%$ ' of 0.57 (95%CI: 0.53 - 0.60; $p < 0.0005$). Roldán et al.,¹⁴ assessing 459 patients of an outpatient anticoagulation clinic, have reported that those with a score of 0-1 had a mean TTR of $67\% \pm 18\%$, while those with a score ≥ 2 had a mean TTR of $61\% \pm 16\%$ ($p < 0.001$). In their study, the odds ratio for reaching a TTR $< 65\%$ was 2.10 (95%CI: 1.44 - 3.06; $p < 0.001$) in patients with a score ≥ 2 . In a retrospective

study including 4,468 patients selected from a registry of primary care units in the United Kingdom, Martínez et al.¹⁷ have reported that the proportion of patients with TTR $\geq 60\%$ was 44.1% among those with a score of 0-1, and 37.1% among those with a score ≥ 2 ($p < 0.01$).

The association of the points obtained in the score with the occurrence of anticoagulation adverse events (major bleeding, stroke, systemic embolism and/or death) has been described in other studies^{8,10-12,16,17} after the original study,⁹ always relating the quality of anticoagulation, assessed via TTR, with the occurrence of those outcomes. Only the study

by Poli et al.¹³ has not observed that relationship. In a retrospective study including 4,468 AF patients on VKAs with a 3-year follow-up, Martinez et al.¹⁷ have reported a higher risk for stroke in patients with score ≥ 2 as compared to those with score of 0-1 (log rank $p < 0.01$). Lip et al.,¹² in a retrospective study with 8,120 patients (mean follow-up, $1,016 \pm 1,108$ days), have reported that the SAME-TT₂R₂ score predicted stroke/thromboembolism, severe bleeding and death, reflecting a suboptimum TTR in patients with score ≥ 2 . In the present study, the lack of association between the score and the occurrence of adverse events, specifically stroke, can be attributed to the low incidence of that complication.

Several studies have proposed the inclusion of the SAME-TT₂R₂ score in the flowchart for strategic decision-making about which anticoagulant should be used for patients recently diagnosed with AF.^{14,25-28} Based on the score obtained, for patients with ≥ 2 points, the use of NOACs should begin immediately, while those with a score of 0-1 should begin their treatment with VKAs, which should be changed to NOACs if target TTR ($> 70\%$) was not achieved during follow-up. Current guidelines for AF management, however, have not included that strategy.^{4,29,30}

Our study has some limitations. Its retrospective design has inherent limitations, which can affect the quality of the data analyzed. Nevertheless, we believe that there was no great loss of data necessary for this study, because at our institution patients undergo systematic care, by use of protocols and structured outpatient clinic visits. Thus, most data necessary for the study was systematically collected during outpatient visits. Another limitation is that the medical record review identified only in-hospital adverse events or events reported by patients during their visits to the outpatient clinic, and some events, especially the adverse ones, might have been missed. Finally, the single-center characteristic of this study ensures the uniform follow-up of the patients described in this cohort, but might have decreased its external validity.

References

1. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):857-67.
2. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med.* 2007;167(3):239-45.
3. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation.* 2008;118(20):2029-37.
4. 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. *Eur Heart J.* 2012;33(21):2719-47. Erratum in: *Eur Heart J.* 2013;34(10):790. *Eur Heart J.* 2013;34(36):2850-1.
5. 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;285(22):2864-70.
6. 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;137(2):263-72.
7. 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;138(5):1093-100.
8. Gallego P, Roldán V, Marin F, Gálvez J, Valdés M, Vicente V, et al. SAME-TT₂R₂ score, time in therapeutic range, and outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Am J Med.* 2014;127(11):1083-8.

Conclusion

Based on our findings, the SAME-TT₂R₂ score proved to be effective to predict TTR for AF patients on anticoagulation with VKAs. Thus, the association of that score with the scores to assess the indication of anticoagulation (CHADS₂ and/or CHA₂DS₂-VASc), as well as the risk for bleeding (HAS-BLED), will provide a high-quality assessment of the treatment. For patients with a high SAME-TT₂R₂ score (≥ 2), anticoagulation with VKAs is more likely to be less effective, and, thus, the use of NOACs should be considered. Low-risk patients (score 0-1), however, respond better to VKAs. Therefore, an intervention based on patients' risk allows the use of new technologies (in our case, NOACs), usually more expensive and less available, to be directed to a group of patients with a more specific indication.

Author contributions

Conception and design of the research, Analysis and interpretation of the data and Critical revision of the manuscript for intellectual content: Pivatto Júnior F, Scheffel RS, Amon LC, Biolo A; Acquisition of data: Ries L, Wolkind RR, Marobin R, Barkan SS; Statistical analysis: Pivatto Júnior F, Scheffel RS; Writing of the manuscript: Pivatto Júnior F, Scheffel RS, Ries L, Wolkind RR, Marobin R, Barkan SS, Amon LC, Biolo A.

Potential Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Sources of Funding

There were no external funding sources for this study.

Study Association

This article is part of the thesis of master submitted by Fernando Pivatto Júnior, from Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

9. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: The SAME-TT₂R₂ score. *Chest*. 2013;144(5):1555-63.
10. Chan PH, Hai JJ, Chan EW, Li WH, Tse HF, Wong IC, et al. Use of the SAME-TT₂R₂ score to predict good anticoagulation control with warfarin in Chinese patients with atrial fibrillation: relationship to ischemic stroke incidence. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150674.
11. Abumuaileq RR, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, López-López A, Redondo-Diéguez A, Álvarez-Iglesias D, et al. Evaluation of SAME-TT₂R₂ risk score for predicting the quality of anticoagulation control in a real-world cohort of patients with non-valvular atrial fibrillation on vitamin-K antagonists. *Europace*. 2015;17(5):711-7.
12. Lip GY, 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;146(3):719-26.
13. Poli D, Antonucci E, Testa S, Lip GY. A prospective validation of the SAME-TT₂R₂ score: how to identify atrial fibrillation patients who will have good anticoagulation control on warfarin. *Intern Emerg Med*. 2014;9(4):443-7.
14. Roldán V, Cancio S, Gálvez J, Valdés M, Vicente V, Marín F, et al. The SAME-TT₂R₂ score predicts poor anticoagulation control in AF patients: a prospective 'real-world' inception cohort study. *Am J Med*. 2015;128(11):1237-43.
15. Ruiz-Ortiz M, Bertomeu V, Cequier Á, Marín F, Anguita M. Validation of the SAME-TT₂R₂ score in a nationwide population of nonvalvular atrial fibrillation patients on vitamin K antagonists. *Thromb Haemost*. 2015;114(4):695-701.
16. Proietti M, Lane DA, Lip GY. Relation of the SAME-TT₂R₂ score to quality of anticoagulation control and thromboembolic events in atrial fibrillation patients: observations from the SPORTIF trials. *Int J Cardiol*. 2016;216:168-72.
17. Martínez C, Katholing A, Reitbrock S, Lip GY, Freedman B. SAME-TT₂R₂ scores predict stroke risk after initiation of vitamin K antagonist therapy for atrial fibrillation: a real-world practice study [Abstract]. *Circulation*. 2014;130:A19565.
18. Al Janubi H, Mohamad S, Mahfouz A, Muabby NE, Tawengi K, Alismaai M, et al. PM 184 The Same-TT₂R₂ score does not predict the quality of anticoagulation or outcomes of atrial fibrillation in middle eastern patients [Abstract]. *Global Heart*. 2016;11(2):e101.
19. Andreu-Cayuelas JM, Puche CM, Caro-Martínez C, Flores-Blanco PJ, Valdés M, Manzano-Fernández S. SAME-TT₂R₂ score does not predict time in therapeutic range in atrial fibrillation patients after hospitalization for acute decompensated heart failure [Letter]. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(4):453-4.
20. Skov J, Bladbjerg E, Bor MV, Gram J. SAME-TT₂R₂ does not predict time in therapeutic range of the international normalized ratio in patients attending a high-quality anticoagulation clinic. *Chest*. 2014;145(1):187-8.
21. Pivatto Jr F, da Silva AL, Simionato BM, Fuzinato F, Oliveira JC, Pires LM, et al. Management of anticoagulation with vitamin K antagonists in a tertiary hospital outpatient clinic. *Clin Biomed Res*. 2014;34(2):139-44.
22. Kim YK, Nieuwlaat R, Connolly SJ, Schulman S, Meijer K, Raju N, et al. Effect of a simple two-step warfarin dosing algorithm on anticoagulant control as measured by time in therapeutic range: a pilot study. *J Thromb Haemost*. 2010;8(1):101-6.
23. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993;69(3):236-9.
24. World Health Organization. (WHO). Department of Nutrition for Health and Development. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control: a guide for programme managers. Geneva; 2001.
25. Fauchier L, Angoulvant D, Lip GY. The SAME-TT₂R₂ score and quality of anticoagulation in atrial fibrillation: a simple aid to decision-making on who is suitable (or not) for vitamin K antagonists. *Europace*. 2015;17(5):671-3.
26. Fauchier L, Poli D, Olshansky B. The SAME-TT₂R₂ score and quality of anticoagulation in AF: Can we predict which patient benefits from anticoagulation? *Thromb Haemost*. 2015;114(4):657-9.
27. Voukalis C, Lip GY, Shantsila E. Emerging tools for stroke prevention in atrial fibrillation. *EBioMedicine*. 2016;4:26-39.
28. Esteve-Pastor MA, Roldán V, Valdés M, Lip GY, Marín F. The SAME-TT₂R₂ score and decision-making between a vitamin K antagonist or a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in patients with atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(2):177-87.
29. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):e1-76.
30. Magalhães LP, Figueiredo MJ, Cintra FD, Saad EB, Kuniyishi RR, Teixeira RA, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretrizes brasileiras de fibrilação atrial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(4 Supl. 2):1-22.

Uso do Escore SAME-TT₂R₂ em Ambulatório de Anticoagulação para Predição de Tempo na Faixa Terapêutica e de Eventos Adversos

SAME-TT₂R₂ Score in the Outpatient Anticoagulation Clinic to Predict Time in Therapeutic Range and Adverse Events

Fernando Pivatto Júnior, Rafael Selbach Scheffel, Lucas Ries, Ricardo Roitman Wolkind, Roberta Marobin, Sabrina Sigal Barkan, Luís Carlos Amon, Andréia Biolo

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

Fundamento: O escore SAME-TT₂R₂ foi desenvolvido visando prever quais pacientes em anticoagulação oral com antagonistas da vitamina K (AVKs) atingirão um tempo na faixa terapêutica (TFT) adequado (> 65%-70%) no seguimento. Estudos também o relacionaram com a ocorrência de eventos adversos.

Objetivos: Descrever o TFT de acordo com o escore, além de relacionar a pontuação obtida com a ocorrência de eventos adversos em pacientes com fibrilação atrial (FA) não valvar em anticoagulação oral com AVKs.

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo incluindo pacientes com FA não valvar em acompanhamento em ambulatório de anticoagulação de um hospital terciário. Foi realizada uma avaliação retrospectiva de consultas ambulatoriais, visitas a emergência e internações hospitalares na instituição no período de janeiro-dezembro/2014. O TFT foi calculado aplicando-se o método de Rosendaal.

Resultados: Foram analisados 263 pacientes com TFT mediano de 62,5%. O grupo de baixo risco (0-1 ponto) obteve um TFT mediano maior em comparação com o grupo de alto risco (≥ 2 pontos): 69,2% vs. 56,3%, $p = 0,002$. Da mesma forma, o percentual de pacientes com TFT ≥ 60%, 65% ou 70% foi superior nos pacientes de baixo risco ($p < 0,001$, $p = 0,001$ e $p = 0,003$, respectivamente). Os pacientes de alto risco tiveram um percentual maior de eventos adversos (11,2% vs. 7,2%), embora não significativo ($p = 0,369$).

Conclusões: O escore SAME-TT₂R₂ foi uma ferramenta eficaz na predição do TFT em pacientes com FA em uso de AVKs para anticoagulação, porém não se associou à ocorrência de eventos adversos. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(4):290-296)

Palavras-chave: Fibrilação Atrial; Anticoagulantes / efeitos adversos; Técnicas de Apoio para a Decisão; Varfarina; Femprocumona; Vitamina K.

Abstract

Background: The SAME-TT₂R₂ score was developed to predict which patients on oral anticoagulation with vitamin K antagonists (VKAs) will reach an adequate time in therapeutic range (TTR) (> 65%-70%). Studies have reported a relationship between this score and the occurrence of adverse events.

Objective: To describe the TTR according to the score, in addition to relating the score obtained with the occurrence of adverse events in patients with nonvalvular atrial fibrillation AF on oral anticoagulation with VKAs.

Methods: Retrospective cohort study including patients with nonvalvular AF attending an outpatient anticoagulation clinic of a tertiary hospital. Visits to the outpatient clinic and emergency, as well as hospital admissions to the institution, during 2014 were evaluated. The TTR was calculated through the Rosendaal's method.

Results: We analyzed 263 patients (median TTR, 62.5%). The low-risk group (score 0-1) had a better median TTR as compared with the high-risk group (score ≥ 2): 69.2% vs. 56.3%, $p = 0.002$. Similarly, the percentage of patients with TTR ≥ 60%, 65% or 70% was higher in the low-risk group ($p < 0.001$, $p = 0.001$ and $p = 0.003$, respectively). The high-risk group had a higher percentage of adverse events (11.2% vs. 7.2%), although not significant ($p = 0.369$).

Conclusions: The SAME-TT₂R₂ score proved to be effective to predict patients with a better TTR, but was not associated with adverse events. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(4):290-296)

Keywords: Atrial Fibrillation; Anticoagulants / adverse effects; DecisionSupport Techniques; Warfarin; Phenprocoumon; Vitamin K.

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

Correspondência: Fernando Pivatto Júnior •
Rua Ramiro Barcelos, 2.350, sala 700. CEP 90.035-903, Porto Alegre – RS, Brasil
E-mail: fpivatto@gmail.com
Artigo recebido em 23/08/16, revisado em 30/11/16, aceito em 13/12/16

DOI: 10.5935/abc.20170052

Introdução

Os antagonistas da vitamina K (AVKs) reduzem o risco de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico em pacientes com fibrilação atrial (FA) em aproximadamente 60%.¹ A eficácia do tratamento com os AVKs está diretamente relacionada com o tempo na faixa terapêutica (TFT), ou seja, percentual do tempo com tempo de protrombina/razão normalizada internacional (TP/RNI) entre 2,0-3,0.² Estudo prévio³ sugeriu que um TFT adequado seria entre 58-65%, abaixo do qual o benefício da anticoagulação oral com AVKs seria pequeno sobre a dupla terapia antiplaquetária. Evidências adicionais enfatizam que a prevenção do AVC com o uso de AVKs é eficaz quando o TFT médio individual é elevado, isto é, > 70%.⁴

A predição de quais pacientes serão bons candidatos à terapia com anticoagulantes seria de grande utilidade. Atualmente, utilizam-se escores que avaliam o risco de o paciente sofrer eventos tromboembólicos (CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc),^{5,6} bem como de apresentar o principal efeito adverso dessa terapêutica, ou seja, sangramento (HAS-BLED).⁷ Com esses escores consegue-se avaliar a indicação e o risco da terapia, porém eles não trazem consigo a informação de como o paciente responderá ao tratamento, ou seja, se manterá um TFT adequado. A predição de maneira fácil de quais pacientes com FA são prováveis de atingir um TFT adequado com o uso dos AVKs poderia guiar a tomada de decisão da estratégia de anticoagulação com AVKs ou novos anticoagulantes (NOACs).⁸ Recentemente, Apostolakis et al.⁹ propuseram e validaram o escore SAME-TT₂R₂, tendo observado ser possível identificar os pacientes com FA que atingirão TFT adequado em uso de AVKs (pontuação 0-1), bem como os que necessitarão de intervenções adicionais para conseguir um TFT adequado, atingindo um baixo TFT em vigência do uso de AVKs (pontuação ≥ 2), sendo esses possíveis candidatos para o uso dos NOACs. Estudos posteriores já validaram esse escore tanto para predição de TFT^{8,10-17} como de eventos adversos.^{8,10-12,16,17} Alguns, entretanto, mostraram incapacidade do escore para tal.¹⁸⁻²⁰

Em estudo previamente publicado,²¹ descrevemos nossa experiência em um ambulatório de anticoagulação de um hospital terciário brasileiro, sendo o TFT médio de 64,8%. Neste estudo, temos como objetivo descrever o TFT de acordo com o escore SAME-TT₂R₂, além de relacionar a pontuação obtida com a ocorrência de eventos adversos em pacientes com FA não valvar em anticoagulação com AVKs.

Métodos

Estudo de coorte retrospectivo incluindo pacientes em anticoagulação oral com AVKs em acompanhamento no Ambulatório de Anticoagulação do Serviço de Medicina Interna do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), hospital universitário de atenção terciária localizado no sul do Brasil. As decisões relativas ao manejo da anticoagulação foram baseadas em protocolo publicado por Kim et al.²² Todos os pacientes que consultaram durante os meses de janeiro a março de 2014 foram triados para inclusão no estudo, sendo incluídos no estudo aqueles com FA não valvar. Considerou-se FA valvar a coexistência de estenose mitral moderada a grave ou válvula cardíaca protética.⁴

O risco para ocorrência de AVC isquêmico foi estimado com base nos escores CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc, enquanto o risco de sangramento foi estimado a partir do escore HAS-BLED.⁵⁻⁷ Para análise do escore SAME-TT₂R₂ (0-8 pontos), foram analisadas as variáveis sexo feminino (1 ponto), idade < 60 anos (1 ponto), presença de > 2 comorbidades (1 ponto), uso de amiodarona para controle do ritmo cardíaco (1 ponto), tabagismo nos últimos 2 anos (2 pontos) e raça não branca (2 pontos). Foram consideradas como comorbidades AVC prévio, diabetes, doença arterial periférica, coronariana, hepática, pulmonar, renal, hipertensão arterial e insuficiência cardíaca. Os pacientes foram divididos a partir do escore SAME-TT₂R₂ em dois grupos: baixo risco (0-1 ponto) e alto risco (≥ 2 pontos).⁹

Os dados demográficos, clínicos e de exames complementares foram obtidos por avaliação retrospectiva, através do prontuário eletrônico, consultas ambulatoriais, visitas à emergência e internações hospitalares na instituição durante o período compreendido entre janeiro e dezembro de 2014. Pacientes que perderam seguimento, morreram ou tiveram anticoagulação com AVKs suspensa foram incluídos igualmente na análise, sendo o TFT analisado até o último exame de TP/RNI disponível. Os pacientes foram avaliados quanto ao controle da anticoagulação (por meio dos exames de TP/RNI) e ocorrência de eventos adversos [sangramento maior, AVC, ataque isquêmico transitório (AIT), embolização sistêmica ou óbito]. O TFT foi estimado através do método de interpolação linear de Rosendaal.²³

Os exames laboratoriais, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (preferencialmente avaliada por ecocardiograma) e número de medicações em uso foram registrados conforme as informações disponíveis mais próximas da data do início do seguimento. Anemia foi considerada como hemoglobina (Hb) < 13,0 g/dL em homens ou < 12 g/dL em mulheres.²⁴ Hipertensão não controlada foi definida como pressão arterial sistólica > 160 mmHg na consulta ambulatorial mais próxima do início do seguimento.⁷ Sangramento maior foi caracterizado como evento com necessidade de hospitalização, transfusão de concentrado de hemácias ou queda da Hb ≥ 2 g/dL.⁷ Doença renal foi assinalada na presença de transplante renal, terapia dialítica crônica ou creatinina sérica ≥ 2,26 mg/dL.⁷ Doença hepática foi considerada na existência de doença hepática crônica (ex.: cirrose) ou evidências bioquímicas de dano hepático significativo (ex.: bilirrubina > 2x limite superior da normalidade, em associação com TGO, TGP ou fosfatase alcalina > 3x limite normal).⁷

Análise estatística

Os dados foram inseridos e analisados no *software Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 21.0. A análise descritiva foi realizada a partir da distribuição de frequência absoluta e relativa, para as variáveis qualitativas, e através da média ± desvio-padrão e mediana, para as quantitativas com distribuição simétrica e assimétrica, respectivamente. Os percentis 25-75% das medianas foram apresentados quando se julgou adequado. A comparação dos grupos foi realizada pelo teste *t* de Student não pareado para as variáveis quantitativas simétricas, teste U de Mann-Whitney para as variáveis quantitativas assimétricas e teste do qui-quadrado para as variáveis categóricas. Em situações de baixa frequência, foi

utilizado o teste exato de Fisher. A normalidade da distribuição de cada variável foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk. Área sob a curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) foi calculada para avaliar a capacidade de o escore SAME-TT₂R₂ prever o desfecho TTF \geq 65% e a ocorrência de eventos adversos, sendo considerado o melhor ponto de corte do escore a partir do valor com o maior produto sensibilidade x especificidade. A comparação da sobrevida livre de eventos adversos foi realizada através de curvas de Kaplan-Meier com o teste de Log-Rank. O nível de significância adotado em todos os testes foi de 5%. O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e aprovado.

Resultados

Foram estudados 263 pacientes em anticoagulação oral com AVKs por FA não valvar, correspondendo a 38,5% dos indivíduos em acompanhamento no Ambulatório de Anticoagulação do HCPA. Do total, 205 (77,9%) completaram o seguimento (Figura 1). As características demográficas da amostra estão descritas na Tabela 1.

Durante o acompanhamento, foram realizados 2.754 exames de TP/RNI (mediana 10 exames/paciente), sendo 1.270 (46,1%) com valores entre 2,0 e 3,0. O TTF mediano foi de 62,5% (P25-75 44,2%-79,5%). A mediana do tempo de TP/RNI subterapêutico (< 2,0) foi de 18,9% e supratrapêutico (> 3,0) de 9,6%.

Em relação ao escore SAME-TT₂R₂, 138 pacientes (52,5%) obtiveram pontuação 0-1 (baixo risco), enquanto que 125 (47,5%), pontuação \geq 2 (alto risco), sendo a mediana 1 ponto (1-2). Quando avaliados os critérios do escore SAME-TT₂R₂ de forma individual (Tabela 2), o critério "História Médica" (presença de > 2 comorbidades) foi o mais prevalente (57,0%).

Os pacientes de baixo risco (escore 0-1) obtiveram um TTF mediano significativamente maior quando comparados com os de alto risco (pontuação \geq 2): 69,2% vs. 56,3% ($p = 0,002$). Da mesma forma, o percentual de pacientes com TTF \geq 60%, 65% ou 70% também se mostrou superior nos pacientes de baixo risco em todos os pontos de corte analisados (Figura 2).

Na avaliação do escore SAME-TT₂R₂ pela curva ROC para predição de TTF \geq 65% (Figura 3), o ponto de corte de 2 pontos foi aquele que apresentou melhor combinação sensibilidade e especificidade (63,8% e 58,1%, respectivamente). A área sob a curva foi de 0,612 (IC95%: 0,544 - 0,681; $p = 0,002$).

Durante o seguimento, ocorreram 24 (9,1%) eventos adversos, estando a descrição completa na Tabela 3. Não houve casos de AIT ou embolização sistêmica durante o período analisado. Os pacientes de alto risco (escore \geq 2) tiveram um percentual maior, porém sem diferença estatisticamente significativa, de eventos (11,2% vs. 7,2%; $p = 0,369$). A área sob a curva ROC do escore para a ocorrência de eventos adversos foi de 0,566 (IC95%: 0,449 - 0,682; $p = 0,289$), sendo novamente 2 o melhor ponto de corte, com sensibilidade e especificidade de 58,3% e 53,6%, respectivamente. As curvas de sobrevida livre de eventos adversos estão demonstradas na Figura 4.

Discussão

O uso da anticoagulação em pacientes com FA para prevenção de eventos tromboembólicos é uma estratégia com eficácia conhecida e dependente do TTF. A predição daqueles pacientes que terão maior chance de atingir um TTF adequado com AVKs é um aspecto importante na avaliação desses pacientes, especialmente no cenário atual em que novos medicamentos estão disponíveis para o tratamento desses pacientes (sem necessitar da monitorização do TP/RNI).

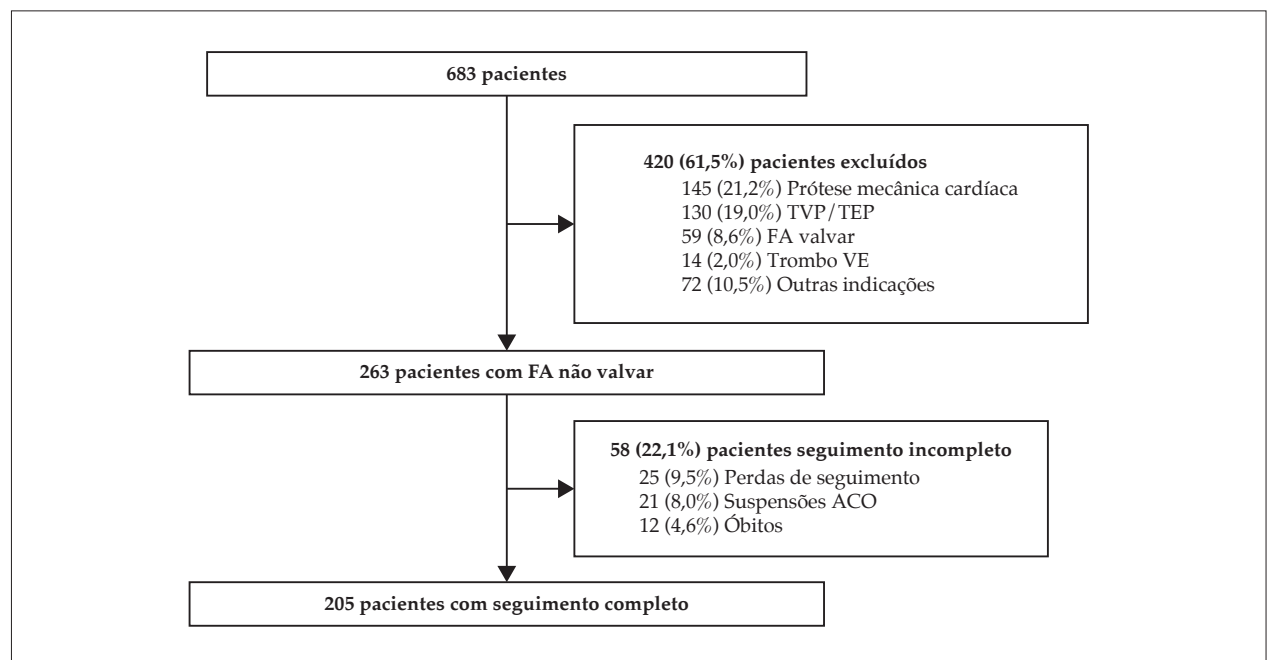


Figura 1 – Diagrama do estudo. TVP: trombose venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; FA: fibrilação atrial; VE: ventrículo esquerdo; ACO: anticoagulação oral.

Tabela 1 – Características demográficas da amostra

Variável	n = 263
Sexo feminino	113 (43,0)
Idade (anos)	71,2 (64,1-78,5)
Uso de varfarina	256 (97,3)
TP/RNI lábil (TFT < 60%)	124 (47,1)
Hipertensão	231 (87,8)
Hipertensão não controlada	22 (8,4)
IC / FEVE < 40%	149 (56,7)
Diabetes	108 (41,1)
AVC / AIT prévios	96 (36,5)
Doença coronariana	76 (28,9)
Uso de antiplaquetários / AINE	64 (24,3)
Anemia	67 (25,5)
Doença pulmonar	36 (13,7)
Sangramento maior prévio	24 (9,1)
Doença arterial periférica	25 (9,5)
Doença renal	7 (2,7)
Doença hepática	2 (0,8)
Número de medicações	7 (6-9)
CHADS ₂	3 (2-4)
CHA ₂ DS ₂ -VASc	4 (3-5)
HAS-BLED	2 (1-3)

TP/RNI: tempo de protrombina/razão normalizada internacional; TFT: tempo na faixa terapêutica; IC: insuficiência cardíaca; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AVC: acidente vascular cerebral; AIT: ataque isquêmico transitório; AINE: anti-inflamatórios não esteroides. As variáveis categóricas estão apresentadas como n (%) e as variáveis contínuas como mediana (25%-75%).

Neste estudo, observamos que o escore SAME-TT₂R₂ foi um bom preditor do TFT em pacientes recebendo anticoagulação oral com AVKs por FA não valvar em uma amostra brasileira, podendo ser uma ferramenta importante na avaliação inicial dos pacientes com indicação de anticoagulação. A mediana do TFT, assim como o percentual de pacientes com TFT ≥ 60%, 65% e 70%, foram superiores nos pacientes com baixa pontuação no escore SAME-TT₂R₂ (0-1 ponto) quando comparados com o grupo de pacientes com pontuação ≥ 2.

A utilidade da aplicação deste escore já foi observada em outras populações e cenários clínicos. Ruiz-Ortiz et al.,¹⁵ analisando prospectivamente pacientes de ambulatórios de cardiologia espanhóis, observaram um declínio progressivo da média do TFT de acordo com a pontuação obtida no escore. Nesse estudo, os pacientes com pontuação 0 tiveram um TFT médio de 67,5% ± 24,6%, enquanto que, nos pacientes com pontuação ≥ 4, a média do TFT foi de 52,7% ± 28,7% (p < 0,01), sendo a área sob a curva ROC para o desfecho TFT ≥ 65% de 0,57 (IC95%: 0,53-0,60; p < 0,0005). Roldán et al.,¹⁴ analisando 459 pacientes de um ambulatório de anticoagulação, observaram que pacientes com pontuação

Tabela 2 – Prevalência dos componentes do escore SAME-TT₂R₂

Componente Escore	n (%)
S	Sexo Feminino 113 (43,0)
A	Abaixo de 60 anos 41 (15,6)
Me	História Médica (> 2 comorbidades*) 150 (57,0)
T	Tratamento com amiodarona 26 (9,9)
T ₂	Tabagismo 37 (14,1)
R ₂	Raça não-branca 22 (8,4)

*Acidente vascular cerebral prévio; diabetes; doença arterial periférica, coronariana, hepática, pulmonar, renal; hipertensão arterial e insuficiência cardíaca. Adaptado de Sex, Age, Medical history, Treatment, Tobacco use, Race.

0-1 tinham um TFT médio de 67% ± 18%, enquanto que, nos pacientes com pontuação ≥ 2 pontos, esse valor era de 61% ± 16% (p < 0,001). Nesse estudo, o odds ratio de atingir um TFT < 65% foi de 2,10 (IC95%: 1,44 - 3,06; p < 0,001) nos pacientes com escore ≥ 2. Em estudo retrospectivo incluindo 4.468 pacientes selecionados a partir de registro das unidades de atenção primária do Reino Unido, Martinez et al.¹⁷ descreveram que a proporção de pacientes com TFT ≥ 60% foi de 44,1% nos pacientes com escore 0-1, e de 37,1% nos com escore ≥ 2 (p < 0,01).

A associação da pontuação do escore com a ocorrência de eventos adversos da anticoagulação (sangramento maior, AVC, embolização sistêmica e/ou óbito) foi descrita em estudos posteriores^{8,10-12,16,17} ao estudo original,⁹ relacionando sempre a qualidade da anticoagulação, avaliada pelo TFT, com a ocorrência desses desfechos. Isoladamente, apenas o estudo de Poli et al.¹³ não observou essa relação. Em estudo retrospectivo incluindo 4.468 pacientes com FA em uso de AVKs durante seguimento de 3 anos, Martinez et al.¹⁷ observaram um risco de AVC superior nos pacientes com escore ≥ 2 em comparação à pontuação 0-1, ao longo do acompanhamento (log rank p < 0,01). Lip et al.,¹² em estudo retrospectivo com 8.120 pacientes (seguimento médio, 1.016 ± 1.108 dias), descreveram que o escore SAME-TT₂R₂ foi preditivo de AVC/tromboembolismo, sangramento grave e morte, refletindo o TFT subótimo nos pacientes com escore ≥ 2. No presente estudo, atribui-se a não associação do escore com a ocorrência do total de eventos adversos, especificamente AVC, à baixa incidência dessa complicação.

Diversos estudos têm proposto a inclusão do escore SAME-TT₂R₂ no fluxograma de decisão sobre qual anticoagulante ser usado em pacientes com FA recém-diagnosticada.^{14,25-28} A partir da pontuação obtida, pacientes com ≥ 2 pontos iniciariam direto o uso de NOACs, ao passo que aqueles com pontuação 0-1 iniciariam o uso de AVKs, sendo esse trocado por NOACs se o TFT não fosse adequado no seguimento (> 70%). As diretrizes atuais para o manejo da FA, entretanto, ainda não incluíram essa estratégia.^{4,29,30}

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Inicialmente o desenho retrospectivo carrega consigo limitações inerentes a ele, podendo influenciar a qualidade dos dados analisados. Apesar disso, acreditamos que os dados necessários para a realização desse estudo não tiveram grande perda, uma vez

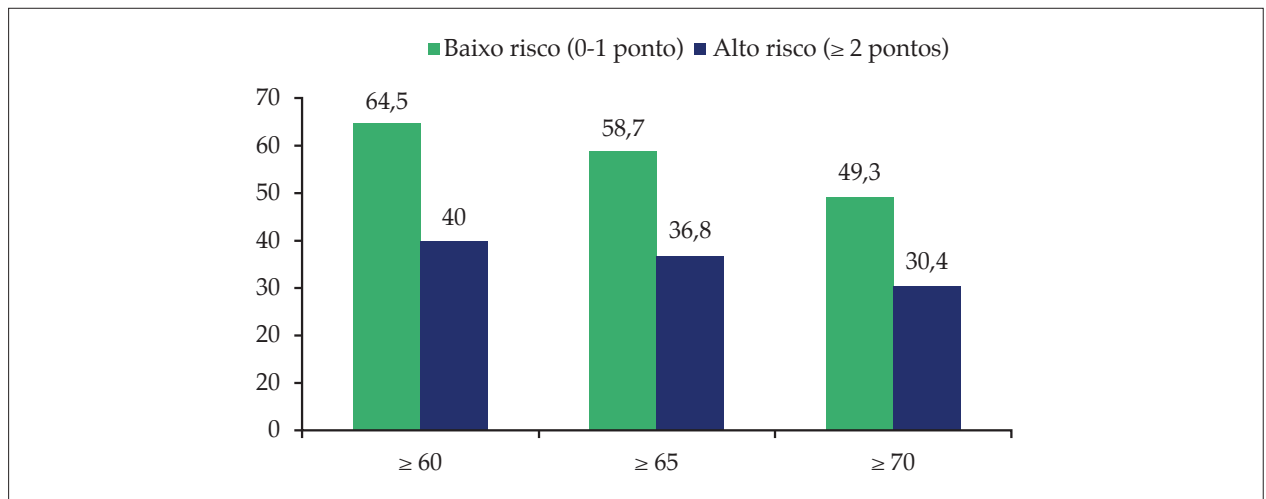


Figura 2 – Percentual de pacientes com TFT ≥ 60%, 65% e 70% de acordo com a pontuação no escore SAME-TT₂R₂ ($p < 0,001$, $0,001$ e $0,003$, respectivamente).

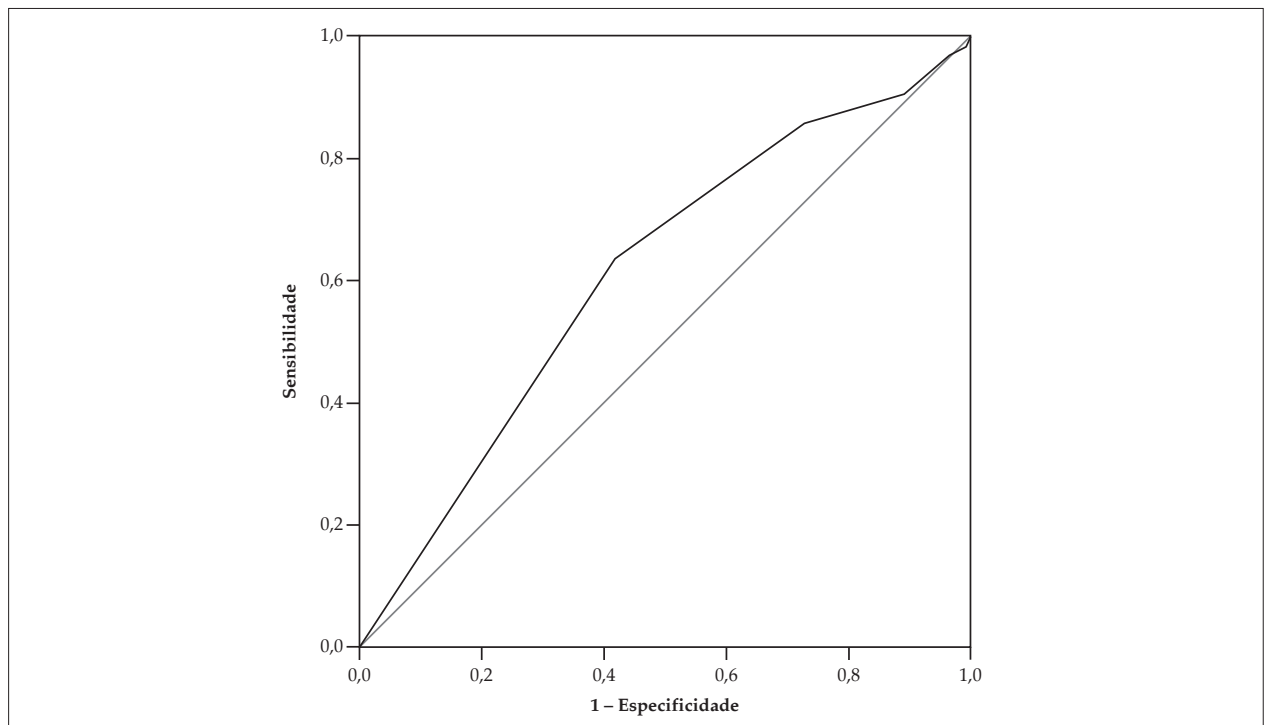


Figura 3 – Curva ROC para o desfecho TFT ≥ 65%.

que o atendimento a esses pacientes na nossa instituição é feito de maneira sistematizada através de protocolo e consulta ambulatorial estruturada. Dessa forma, a grande maioria dos dados necessários para estudo foi coletada de forma sistemática durante a consulta assistencial. Uma segunda limitação é que a revisão de prontuários identificou apenas eventos adversos que ocorreram nas dependências do hospital ou que foram relatados pelos pacientes em consultas ambulatoriais, podendo haver alguns eventos que não tenham sido identificados (especialmente eventos adversos). Por fim, o fato de o estudo ser unicêntrico garante a uniformidade do acompanhamento dos pacientes descritos nesta coorte, porém pode diminuir a sua validade externa.

Conclusão

Com base nos nossos dados, podemos afirmar que o escore SAME-TT₂R₂ é uma ferramenta eficaz na predição do TFT em pacientes com FA em uso de AVKs para anticoagulação. Dessa forma, a aplicação desse escore em conjunto com os escores para avaliação da indicação de anticoagulação (CHADS₂ e/ou CHA₂DS₂-VASc) e do risco de sangramento (HAS-BLED) permitirá também a obtenção de uma avaliação da qualidade desse tratamento. Naqueles pacientes com escore SAME-TT₂R₂ elevado (pontuação ≥ 2), existe uma maior probabilidade de baixa efetividade da anticoagulação com AVKs, podendo então ser considerado o uso de NOACs. Por outro lado, os

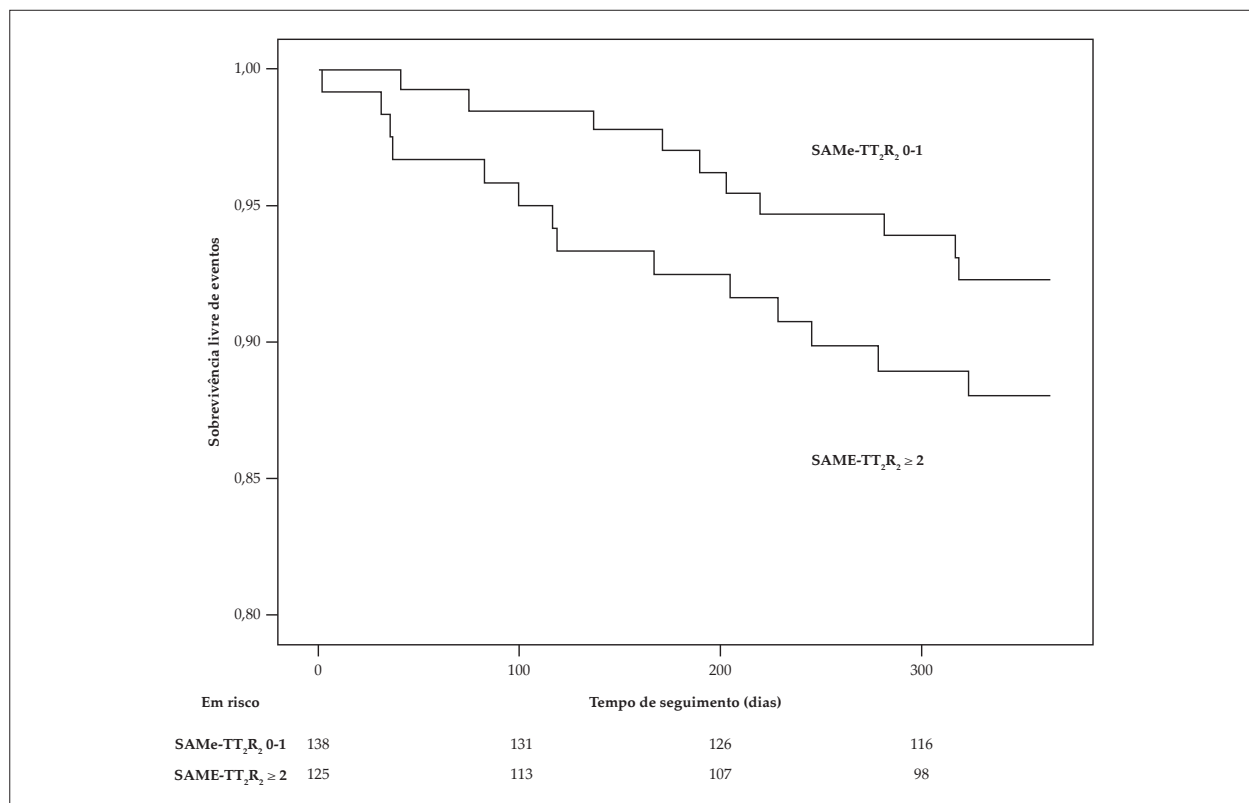


Figura 4 – Curva de sobrevivência livre de eventos adversos de acordo com a pontuação no escore SAME-TT₂R₂ ($p = 0,224$).

Tabela 3 – Eventos adversos no seguimento total e de acordo com a pontuação no escore SAME-TT₂R₂

Eventos Adversos	n = 263	SAME-TT ₂ R ₂		p
		0-1 ponto	≥ 2 pontos	
Sangramento maior	15 (5,7)	6 (4,3)	9 (7,2)	0,465
AVC	4 (1,5)	1 (0,7)	3 (2,4)	0,349
Óbito	12 (4,6)	5 (3,6)	7 (5,6)	0,637
TOTAL	24 (9,1)	10 (7,2)	14 (11,2)	0,369

AVC: acidente vascular cerebral. Dados apresentados como n (%).

pacientes de baixo risco (escore 0-1) perfazem um grupo com melhor resposta aos AVKs e podem ser tratados com os mesmos. Com esse tipo de seleção, realizando-se uma intervenção baseada no risco do paciente, será possível que novas tecnologias (no caso, os NOACs), normalmente mais caras e menos disponíveis, sejam direcionadas para um grupo de pacientes com indicação mais precisa.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pivatto Júnior F, Scheffel RS, Amon LC, Biolo A; Obtenção de dados: Ries L, Wolkind RR, Marobin R, Barkan SS; Análise estatística: Pivatto Júnior F, Scheffel RS;

Redação do manuscrito: Pivatto Júnior F, Scheffel RS, Ries L, Wolkind RR, Marobin R, Barkan SS, Amon LC, Biolo A.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de Dissertação de Mestrado de Fernando Pivatto Júnior pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Referências

- Hart RC, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):857-67.
- White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med.* 2007;167(3):239-45.
- Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation.* 2008;118(20):2029-37.
- 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. *Eur Heart J.* 2012;33(21):2719-47. Erratum in: *Eur Heart J.* 2013;34(10):790. *Eur Heart J.* 2013;34(36):2850-1.
- 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;285(22):2864-70.
- 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;137(2):263-72.
- 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;138(5):1093-100.
- Gallego P, Roldán V, Marín F, Gálvez J, Valdés M, Vicente V, et al. SAME-TT₂R₂ score, time in therapeutic range, and outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Am J Med.* 2014;127(11):1083-8.
- Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: The SAME-TT₂R₂ score. *Chest.* 2013;144(5):1555-63.
- Chan PH, Hai JJ, Chan EW, Li WH, Tse HF, Wong IC, et al. Use of the SAME-TT₂R₂ score to predict good anticoagulation control with warfarin in Chinese patients with atrial fibrillation: relationship to ischemic stroke incidence. *PLoS One.* 2016;11(3):e0150674.
- Abumuaileq RR, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, López-López A, Redondo-Diéguez A, Álvarez-Iglesias D, et al. Evaluation of SAME-TT₂R₂ risk score for predicting the quality of anticoagulation control in a real-world cohort of patients with non-valvular atrial fibrillation on vitamin-K antagonists. *Europace.* 2015;17(5):711-7.
- Lip GY, 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;146(3):719-26.
- Poli D, Antonucci E, Testa S, Lip GY. A prospective validation of the SAME-TT₂R₂ score: how to identify atrial fibrillation patients who will have good anticoagulation control on warfarin. *Intern Emerg Med.* 2014;9(4):443-7.
- Roldán V, Cancio S, Gálvez J, Valdés M, Vicente V, Marín F, et al. The SAME-TT₂R₂ score predicts poor anticoagulation control in AF patients: a prospective 'real-world' inception cohort study. *Am J Med.* 2015;128(11):1237-43.
- Ruiz-Ortiz M, Bertomeu V, Cequier Á, Marín F, Anguita M. Validation of the SAME-TT₂R₂ score in a nationwide population of nonvalvular atrial fibrillation patients on vitamin K antagonists. *Thromb Haemost.* 2015;114(4):695-701.
- Proietti M, Lane DA, Lip GY. Relation of the SAME-TT₂R₂ score to quality of anticoagulation control and thromboembolic events in atrial fibrillation patients: observations from the SPORTIF trials. *Int J Cardiol.* 2016;216:168-72.
- Martinez C, Katholing A, Reitbrock S, Lip GY, Freedman B. SAME-TT₂R₂ scores predict stroke risk after initiation of vitamin K antagonist therapy for atrial fibrillation: a real-world practice study [Abstract]. *Circulation.* 2014;130:A19565.
- Al Janubi H, Mohamad S, Mahfouz A, Muabby NE, Tawengi K, Alismaail M, et al. PM 184 The Same-TT₂R₂ score does not predict the quality of anticoagulation or outcomes of atrial fibrillation in middle eastern patients [Abstract]. *Global Heart.* 2016;11(2):e101.
- Andreu-Cayuelas JM, Puche CM, Caro-Martínez C, Flores-Blanco PJ, Valdés M, Manzano-Fernández S. SAME-TT₂R₂ score does not predict time in therapeutic range in atrial fibrillation patients after hospitalization for acute decompensated heart failure [Letter]. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(4):453-4.
- Skov J, Bladbjerg E, Bor MV, Gram J. SAME-TT₂R₂ does not predict time in therapeutic range of the international normalized ratio in patients attending a high-quality anticoagulation clinic. *Chest.* 2014;145(1):187-8.
- Pivatto Jr F, da Silva AL, Simionato BM, Fuzinato F, Oliveira JC, Pires LM, et al. Management of anticoagulation with vitamin K antagonists in a tertiary hospital outpatient clinic. *Clin Biomed Res.* 2014;34(2):139-44.
- Kim YK, Nieuwlaat R, Connolly SJ, Schulman S, Meijer K, Raju N, et al. Effect of a simple two-step warfarin dosing algorithm on anticoagulant control as measured by time in therapeutic range: a pilot study. *J Thromb Haemost.* 2010;8(1):101-6.
- Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1993;69(3):236-9.
- World Health Organization. (WHO). Department of Nutrition for Health and Development. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control: a guide for programme managers. Geneva; 2001.
- Fauchier L, Angoulvant D, Lip GY. The SAME-TT₂R₂ score and quality of anticoagulation in atrial fibrillation: a simple aid to decision-making on who is suitable (or not) for vitamin K antagonists. *Europace.* 2015;17(5):671-3.
- Fauchier L, Poli D, Olshansky B. The SAME-TT₂R₂ score and quality of anticoagulation in AF: Can we predict which patient benefits from anticoagulation? *Thromb Haemost.* 2015;114(4):657-9.
- Voukalis C, Lip GY, Shantsila E. Emerging tools for stroke prevention in atrial fibrillation. *EBioMedicine.* 2016;4:26-39.
- Esteve-Pastor MA, Roldán V, Valdés M, Lip GY, Marín F. The SAME-TT₂R₂ score and decision-making between a vitamin K antagonist or a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in patients with atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016;14(2):177-87.
- January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(21):e1-76.
- Magalhães LP, Figueiredo MJ, Cintra FD, Saad EB, Kuniyishi RR, Teixeira RA, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretrizes brasileiras de fibrilação atrial. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(4 Supl. 2):1-22.