

Avaliação da anticoagulação oral com varfarina em hospital universitário

Evaluation of oral anticoagulation with warfarin in a university hospital

DOI:10.34119/bjhrv5n6-152

Recebimento dos originais: 04/11/2022

Aceitação para publicação: 05/12/2022

Ana Carolina Amorim Oliveira

Graduanda em Medicina pela Universidade Tiradentes

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Av. Maria Pastora, número 260, Farolândia - Aracaju - SE

E-mail: ana.camorim@souunit.com.br

Danielle Alves Barreto

Graduanda em Medicina pela Universidade Tiradentes

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Av. Maria Pastora, Nº 260, Farolândia – Aracaju - SE

E-mail: dany.barreto2@gmail.com

Itana Pinho Oliveira Ferreira

Graduada em Medicina

Instituição: Hospital São Lucas Rede D'Or São Luiz

Endereço: Cel. Stanley da Silveira, São José, Aracaju - SE

E-mail: itanapof@gmail.com

Josefa Camila Menezes Reis Carvalho

Graduada em Medicina

Instituição: Hospital São Lucas Rede D'Or São Luiz

Endereço: Cel. Stanley da Silveira, São José, Aracaju - SE

E-mail: milamedicina@hotmail.com

Leila Braga Pires

Graduada em Medicina

Instituição: Hospital São Lucas Rede D'Or São Luiz

Endereço: Cel. Stanley da Silveira, São José, Aracaju - SE

E-mail: leilabragapires@gmail.com

Enaldo Vieira de Melo

Doutor em Ciências da Saúde

Instituição: Universidade Federal de Sergipe

Endereço: R. Cláudio Batista, Palestina, Aracaju – SE

E-mail: evmelo@academico.ufs.br

Antônio Carlos Sobral Sousa

Doutor em Ciências da Saúde

Instituição: Universidade Federal de Sergipe

Endereço: R. Cláudio Batista, Palestina, Aracaju – SE

E-mail: acssousa@terra.com.br

Milena dos Santos Barros Campos

Mestre em Ciências da Saúde

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: R. Cláudio Batista, Palestina, Aracaju – SE

E-mail: millybarros@yahoo.com

RESUMO

Introdução: A varfarina constitui um dos principais fármacos utilizados na prevenção de fenômenos embólicos. Como o seu metabolismo é influenciado por diversos fatores, a sua efetividade terapêutica é avaliada pelo TTR (*Time in Therapeutic Range*) do INR (Razão Normalizada Internacional) do tempo de protrombina. Todavia, tem sido relatada grande variabilidade do TTR entre os serviços de cardiologia. **Objetivos:** Avaliar o TTR de um ambulatório de anticoagulação e identificar os fatores impeditivos para se atingir o $TTR \geq 60\%$. **Metodologia:** Foram avaliados 130 prontuários de pacientes tratados com varfarina, no Hospital da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS), localizado na cidade de Aracaju/SE, no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2019. Foram coletados os principais achados demográficos, clínicos e os INR do período do estudo. As variáveis quantitativas foram descritas como média \pm desvio padrão, e a comparação entre os grupos foi realizada por meio do teste *t de Student*. As variáveis categóricas foram sumarizadas como número absoluto e percentagens e a comparação mediante os testes Qui quadrado (X^2) e exato de *Fischer*, quando apropriado. Para análise das variáveis associadas ao $TTR < 60\%$, foi utilizada a regressão logística, por intermédio do método “*forward stepwise*” e “*backward stepwise*”. **Resultados:** Os pacientes tinham idade média de $57,6 \pm 16,2$ anos e 88 (67,7%) voluntários exibiam fibrilação atrial. A média do TTR foi de 64,4%. A chance de apresentar $TTR \leq 60\%$ foi: 1,69 vezes nos indivíduos do sexo feminino, 1,92 vezes nos portadores de diabetes mellitus (DM), 1,95 vezes em pacientes com trombofilia e 2,17 vezes naqueles que apresentaram acidente vascular cerebral (AVC). **Conclusão:** Os pacientes tratados com varfarina no HU-UFS exibiram o excelente TTR de 64%. Por outro lado, as mulheres e os portadores, de DM, AVC e trombofilia, tiveram maior chance de apresentar $TTR < 60\%$.

Palavras-chave: anticoagulação, varfarina, ambulatório.

ABSTRACT

Introduction: Warfarin is one of the main drugs used to prevent embolic phenomena. As its metabolism is influenced by several factors, its therapeutic effectiveness is evaluated by the TTR (*Time in Therapeutic Range*) of the INR (*International Normalized Ratio*) of the prothrombin time. However, great variability in TTR has been reported between cardiology services. **Objectives:** To evaluate the TTR of an anticoagulation clinic and to identify the impeding factors to reach a $TTR \geq 60\%$. **Methodology:** 130 medical records of patients treated with warfarin were evaluated at the Hospital da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS), located in the city of Aracaju/SE, from January 2017 to December 2019. The main demographic findings were collected, clinical and the INR of the study period. Quantitative variables were described as mean \pm standard deviation, and comparison between groups was performed using Student's t test. Categorical variables were summarized as absolute numbers and percentages

and compared using Chi-square (X^2) and Fisher's exact tests, when appropriate. To analyze the variables associated with TTR < 60%, logistic regression was used, using the “forward stepwise” and “backward stepwise” methods. Results: Patients had a mean age of 57.6 ± 16.2 years and 88 (67.7%) volunteers had atrial fibrillation. The average TTR was 64.4%. The chance of presenting TTR $\leq 60\%$ was: 1.69 times in females, 1.92 times in patients with diabetes mellitus (DM), 1.95 times in patients with thrombophilia and 2.17 times in those who had an accident cerebrovascular (stroke). Conclusion: Warfarin-treated patients at the HU-UFS exhibited an excellent TTR of 64%. On the other hand, women and those with DM, stroke and thrombophilia were more likely to have TTR < 60%.

Keywords: anticoagulation, warfarin, outpatient.

1 INTRODUÇÃO

Os anticoagulantes orais (ACO) têm sido fundamentais no tratamento da Fibrilação Atrial (FA), das doenças trombóticas e na prevenção de eventos embólicos. A varfarina constitui um dos principais fármacos utilizados para este fim, uma vez que reduz em dois terços a probabilidade de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico e de outros eventos embólicos, desde que em níveis terapêuticos adequados (VESTERGAARD *et. al.*, 2017). No Brasil a grande frequência de utilização do fármaco se deve, também, ao seu baixo custo, comparativamente aos anticoagulantes de ação direta. Vale ressaltar, ainda, que em portadores de trombofilia, de próteses valvares cardíacas mecânicas e de estenose mitral moderada a importante, continua sendo indicado uso dos antagonistas da vitamina K (BERTOMEU-GONZALES *et. al.*, 2015).

Na prática cotidiana, o manuseio deste tipo de anticoagulante oral (tipo antivitamina K) é um desafio devido ao risco de sangramento, sobretudo em idosos, e a propriedades inerentes a estas drogas, tais como: início de ação lento, causando overlap com anticoagulantes venosos, ocorrência de variações genéticas do metabolismo, requerendo ajustes de dose, interação múltipla com drogas e alimentos, além de meta terapêutica estreita, impondo controle frequente da anticoagulação (PLATT *et. al.*, 2008). Tais limitações contribuem para que pelo menos um terço dos pacientes, com FA e risco de AVC, não inicie a warfarina ou abandone o tratamento imediatamente após o seu início (CALDEIRA *et. al.*, 2014).

Para que seja alcançada a almejada eficácia terapêutica da varfarina, torna-se necessário que o paciente tanto atinja o nível alvo do INR (Razão Normalizada Internacional) da protrombina plasmática entre 2,0 e 3,5, como permaneça neste intervalo a maior parte do tempo. Esta última variável é avaliada pelo TTR (*Time in Therapeutic Range*), a qual deve ficar acima de 60% (AIDIT *et. al.*, 2017).

Pelo exposto, fica patente que os usuários de inibidores da vitamina k necessitam de acompanhamento ambulatorial regular, feito por profissionais diligentes, para garantir o sucesso do tratamento (COSTA *et. al.*, 2016).

Todavia, a tarefa de manter o TTR na faixa adequada nem sempre é alcançada. Portanto, os objetivos da investigação consistem em avaliar o TTR de um ambulatório de referência em anticoagulação e identificar os fatores impeditivos para se atingir o $TTR \geq 60\%$.

2 METODOLOGIA

Trata-se de estudo analítico, observacional e transversal, que avaliou 130 prontuários de pacientes tratados com varfarina, no Hospital da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS), localizado na cidade de Aracaju/SE, no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2019.

Os critérios de elegibilidade foram: uso de varfarina, idade igual ou superior a 18 anos, tempo de acompanhamento clínico do anticoagulante oral (varfarina) maior de seis meses. Foram excluídos os pacientes que deixaram de comparecer às consultas para acompanhamento ou que possuíam menos de oito medidas de INR.

Nesses prontuários foram coletados dados de identificação do paciente como idade, sexo, grau de escolaridade (analfabeto, ensino fundamental I, ensino fundamental II, ensino médio e ensino superior), comorbidades já identificadas: Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Diabetes Mellitus (DM), cardiopatia, valvopatia, doença arterial periférica, AVC prévio e tabagismo. Foi calculado o escore CHA2DS2-VASc dos pacientes com fibrilação atrial, a fim de auxiliar a prever o risco de tromboembolismo e AVC dos pacientes.

Foram avaliados os valores do INR presentes desses pacientes no período de estudo e calculado o TTR, por meio do número de INR dentro da faixa terapêutica (2,0-3,5) pelo tempo total de frequência no ambulatório de anticoagulação, seguida de multiplicação por 100%, para estimar a qualidade do processo de anticoagulação desses pacientes.

A amostra foi dividida em dois grupos de acordo com o TTR: 1-TTR < 60% e 2-TTR $\geq 60\%$, com o objetivo de analisar variáveis que possam interferir para não ser atingido o $TTR \geq 60\%$.

2.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram processadas utilizando-se o programa SPSS Statistic 19.0 (IBM Corporation, 2010, versão teste). As variáveis quantitativas foram descritas como média (\pm desvio padrão) e a comparação entre os grupos foi realizada por meio do teste *t de Student*. As variáveis categóricas foram sumarizadas como percentagens e comparadas entre os grupos,

mediante os testes Qui quadrado (X^2) e exato de *Fischer*, quando apropriado. Foi adotado o nível de confiança de 0,05 para o erro α e os testes foram bicaudais. Riscos relativos com intervalos de confiança [IC] de 95% foram estimados.

Para análise das variáveis associadas ao TTR < 60%, foi utilizada a regressão logística. Optou-se pelo método “*forward stepwise*” e “*backward stepwise*” considerando-se para entrada no modelo $p = 0,25$ e para permanência no mesmo $p = 0,05$ e calculadas as razões de chances (“*Odds ratio*”) simples e ajustadas.

2.2 ASPECTOS ÉTICOS

Todos os processos do estudo tiveram aceitação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Sergipe (nº 59878222.6.0000.5546).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra do estudo foi constituída por 130 pacientes, sendo 61 pacientes (46,9%) do sexo masculino e 69 (53,1%) do feminino, com idade média de $57,6 \pm 16,2$ anos, mínima de 20 e máxima de 101 anos, acompanhados no ambulatório de anticoagulação do hospital universitário do Estado, no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2019.

A escolaridade predominante foi o Ensino Fundamental, níveis I e II, e 33% dos pacientes não eram alfabetizados. Apesar da quantidade significativa de pacientes sem escolaridade, esse dado não comprometeu a qualidade da anticoagulação dos nossos pacientes, o que reforça, positivamente, a estratégia que vem sendo adotada pelo ambulatório no que se refere à prescrição e às orientações sobre o uso do anticoagulante, inclusive com a participação ativa da enfermagem reforçando as informações passadas pela equipe médica.

Em relação à indicação do uso da varfarina, a FA foi a principal causa para anticoagulação, com 88 (67,7%) dos indivíduos. Esse é um dado esperado, visto que se trata da arritmia sustentada mais comum da prática clínica (MIYASAKA *et. al.*, 2006). Além da sua importância epidemiológica, a FA se destaca pelas importantes repercussões clínicas, aumentando, em média, de 4 vezes a chance de AVC (BENJAMIN *et. al.*, 1998). Como forma de prevenir os eventos embólicos intimamente ligados a essa arritmia, a terapia antitrombótica é constituída como um dos principais pilares do seu tratamento (CINTRA; FIGUEIREDO, 2021).

Apesar do notório desenvolvimento dos Anticoagulantes Orais Diretos (DOAC) nos últimos anos, a varfarina segue sendo o único fármaco indicado em determinadas condições clínicas, como em portadores de estenose mitral moderada a importante, usuários de prótese

valvar biológica entre os 3 a 6 meses de implante, prótese valvar metálica (OTTO *et. al.*, 2021), bem como para os pacientes com dificuldade de fazer uso do DOAC devido ao seu alto custo.

A trombofilia esteve presente em 13,8% dos pacientes. A média de escore do CHA₂DS₂-VASc correspondeu a 2,98 com mínimo de 1 e máximo de 7. Dentre as comorbidades estudadas, o DM foi a mais prevalente (77,7%), seguida da HAS (71,5%), doença valvar (45%), cardiopatia (33%), AVC prévio (20%). As variáveis demográficas e clínicas estão descritas na tabela 1.

Tabela 01- Variáveis demográficas e clínicas dos pacientes sob anticoagulação com varfarina.

Variáveis	Amostra (n = 130)	
	N	%
Idade (anos)	57,6 ± 16,2	
Gênero masculino	61	46,9
Gênero feminino	69	53,1
Grau de escolaridade		
Analfabeto	44	33,8
Ensino fundamental I	58	44,6
Ensino fundamental II	27	20,8
Ensino médio	1	0,8
Ensino superior	0	0
Hipertensão Arterial Sistêmica	93	71,5
Diabetes Mellitus	101	77,7
Cardiopatia	43	33,1
Valvopatia	59	45,4
AVC prévio	26	20
DAP	10	7,7
Tabagismo	21	16,2
Trombofilia	18	13,8
CHA ₂ DS ₂ VASC ≥ 2	78	60
FA	88	67,7
TVP	21	16,2
TEP	12	9,2

Trombo VE	13	10
TTR (%)		
1º Quartil (25%)		52,8
Mediana (50%)		66
3º Quartil (75%)		78,3

N= número de pacientes, AVC= Acidente Vascular Cerebral; DAP= Doença Arterial Periférica; FA=Fibrilação Atrial; TVP= Trombose Venosa Profunda; TEP= Tromboembolismo Pulmonar; TTR= Tempo no Intervalo Terapêutico.

A média de TTR encontrada foi de 64,4%, IC (61,2- 67,6) e mediana de 66, considerado o resultado bom, visto as dificuldades propriamente ditas da anticoagulação e valores atingidos por outras instituições. Malagutte *et. al.* (2022) acompanharam pacientes portadores de FA não valvar, por no mínimo 24 meses, obtiveram média do TTR de $52 \pm 17,2\%$. Outro estudo realizado em hospital privado do país com 1220 pacientes apresentou uma média de $56,6\% \pm 18,9\%$ (SILVA *et. al.*, 2020). Vale ressaltar que a literatura orienta a necessidade do percentual mínimo seja entre 58% e 65% a fim de proporcionar benefício na terapia com a varfarina (LEE *et. al.*, 2021).

Um estudo transversal realizado na região sul do Brasil, demonstrou que 63,3% dos pacientes estavam fora da meta terapêutica, bem como 86,7% não aderiram ao tratamento. Esses dados entram em contraponto com o nosso estudo, visto que apenas 36,2% dos pacientes estavam fora da meta, o que mostra a importância do acompanhamento em ambulatório de anticoagulação com consultas frequentes e esclarecimentos de dúvidas e orientações (SOUZA; COLET; HEINECK, 2018).

Menores níveis de TTR foram observados em pesquisas conduzidas na China (38,2%), Lituânia (40%) e Turquia (42,3%). Todavia, nos Estados Unidos, o TTR médio e mediano geral foram de $65 \pm 20\%$ e 68% (IQR 53–79%) e na África do Sul ($58,1\% \pm 16\%$). Considerados assim, bons resultados quando comparados a outros países em desenvolvimento (TADESSE *et. al.*, 2022).

Foi demonstrado que o gerenciamento da razão normalizada internacional (INR) realizado por ambulatório de anticoagulação foi protetor contra TTR baixo, com uma razão de chances de 0,71 (IC 95% 0,63-0,81). O TTR foi ligeiramente maior em serviço com ambulatório referência em anticoagulação do que aqueles sem especialização no manejo de ACO (69% vs 66%) (POKORNEY *et. al.*, 2015).

Ademais, a média de INR avaliados por paciente no período do nosso estudo foi de 16 medidas, sendo mínimo de 8 e máximo de 31. Isso mostra a importância da monitorização, visto

que a supervisão frequente do INR melhora o nível de controle da anticoagulação. Estudo abordado por Mwita *et. al.* (2018) demonstrou manter cerca de 50% a 60% dos pacientes na faixa terapêutica com o monitoramento mensal do INR e ainda mais para 77% a 85% e 92% se o INR for monitorado semanalmente e a cada 3 dias, respectivamente.

A amostra da nossa pesquisa foi dividida em 2 grupos, $TTR < 60\%$ e $TTR \geq 60\%$ (Tabela 2). Foram analisados os possíveis fatores que poderiam influenciar no TTR, porém nenhum alcançou significância estatística, conforme mostra a Tabela 2.

Tabela 02- Possíveis fatores de influência para o valor do TTR (Grupo de pacientes com $TTR < 60\%$ e grupo com $TTR \geq 60\%$).

Variáveis	TTR < 60 (n = 47)		TTR ≥ 60 (n = 83)		P
	N	%	N	%	
Idade (anos)	55,6± 15,3		58,7±16,7		0,29
Gênero feminino	18	38,3	42	51,2	0,16
Hipertensão Arterial Sistêmica	35	74,5	58	69,9	0,58
Diabetes Mellitus	33	70,2	68	81,9	0,12
Cardiopatias	17	36,2	26	31,3	0,57
Valvopatia	19	40,4	40	48,2	0,39
AVC prévio	6	12,8	20	24,1	0,12
Tabagismo	10	21,3	11	13,3	0,23
Trombofilia	9	19,1	9	10,8	0,19
FA	27	57,4	61	73,5	0,06
TVP	10	21,3	11	13,3	0,23

N= número de pacientes, AVC= Acidente Vascular Cerebral; FA=Fibrilação Atrial; TVP= Trombose Venosa Profunda; TTR= Tempo no Intervalo Terapêutico.

Foi observado que os portadores de AVC prévio, trombofilia e DM, bem como ser do gênero feminino tenderam à maior chance de apresentar $TTR < 60\%$, como detalhado na Tabela 3. Pacientes com DM apresentaram 1,92 vezes maior chance de apresentarem TTR mais baixo, bem como ser do sexo feminino que apresentou 1,69 de chance. Esses dados corroboram com os achados trazidos pelo estudo ORBIT AF relata que pacientes do sexo feminino e com DM estavam propensos a apresentarem TTR menos elevados (POKORNEY *et al.*, 2015). Os estudos VARIA e AFFIRM apontaram uma maior chance de mulheres sofrerem AVC mediante menor valor do TTR (AVARELLO *et. al.*, 2021).

Outro ponto de relevância refere ao fato de existir 2,17 maiores chances de pacientes com AVC prévio apresentarem menor taxa de TTR dentro da faixa ideal. Costa *et. al.* (2016) retrata em seu estudo que indivíduos com alto grau de fragilidade, bem como alto risco de sangramento e ou AVC apresentam valores inferiores aos demais indivíduos em uso de anticoagulação oral.

Os pacientes que foram anticoagulados por trombofilia também tiveram maior chance de ter TTR < 60%, apresentando o valor 1,95 como razão de chances. Em estudo realizado na Estônia, com 203.646 pacientes que apresentaram média de 4,8 medicamentos utilizados concomitantemente à varfarina, assim como demonstrou que 57% dos pacientes anticoagulados tinham fármacos com alto potencial de interação com a varfarina em seus esquemas de tratamento (GAVRONSKI; HARTIKAINEN; ZHARKOVSKY, 2012). Isto explica possivelmente o menor TTR na população do nosso trabalho.

Tabela 03- Regressão logística para apresentação de TTR<60%.

Variáveis	RC	IC 95%	p
Idade	0,99	0,97 – 1,01	0,29
Gênero feminino	1,69	0,82 - 3,51	0,16
Hipertensão Arterial Sistêmica	1,26	0,56 – 2,82	0,58
Diabetes mellitus	1,92	0,83 – 4,45	0,13
Cardiopatía	1,24	0,58 – 2,64	0,57
AVC prévio	2,17	0,80 – 5,86	0,13
Trombofilia	1,95	0,71 – 5,31	0,19
Tabagismo	1,77	0,69 – 4,55	0,24

AVC= Acidente Vascular Cerebral.

Tadesse *et.al.* (2022) abordam a importância de TTR elevado como melhor indicador para qualificar o gerenciamento de serviço da anticoagulação, enfatizando não só a vinculação desse controle pelos possíveis fatores de riscos, e sim a necessidade de protocolos funcionais, recursos (disponibilização dos testes de coagulação e anticoagulantes), presença de clínicas especializadas nesse serviço e prescrição de anticoagulação com uma monitorização adequada. Em consonância, Mouton *et. al.* (2021) ressalta a necessidade de protocolos de iniciação, manutenção e ajuste de doses que levem em consideração fatores locais de maneira relevante para melhor manejo e controle em ambientes limitados.

4 CONCLUSÃO

O TTR no ambulatório de anticoagulação do hospital universitário de Sergipe foi de 64,4%. Por outro lado, as mulheres e os portadores, de DM, AVC prévio e trombofilia, tiveram maior chance de apresentar TTR abaixo de 60%.

REFERÊNCIAS

AIDIT, S. *et. al.* Effect of Standardized Warfarin Treatment Protocol on Anticoagulant Effect: Comparison of a Warfarin Medication Therapy Adherence Clinic with Usual Medical Care. *Front Pharmacol.* 2017 Nov 9;8:637. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29170637/>

AVARELLO, I. *et. al.* Time in therapeutic range is lower in women than in men and is not explained by differences in age or comorbidity. *Thromb Res.* 2021 Jul; 203:18-21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33901765/>

BENJAMIN, E. J. *et. al.* Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98(10):946-952. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9737513/>

BERTOMEU-GONZÁLEZ, V. *et. al.* FANTASIA Study Investigators. Quality of Anticoagulation With Vitamin K Antagonists. *Clin Cardiol.* 2015 Jun;38(6):357-64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25962838/>

CALDEIRA, D. *et. al.* Evaluation of time in therapeutic range in anticoagulated patients: a single-center, retrospective, observational study. *BMC Res Notes* 7, 891 (2014). Available from: <https://bmcresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-0500-7-891>

CINTRA, F. D., FIGUEIREDO, M. J. O. Fibrilação Atrial (Parte 1): Fisiopatologia, Fatores de Risco e Bases Terapêuticas. *Arq. Bras. Cardiol.* 2021; 116(1):129-3. Available from: <https://abccardiol.org/article/fibrilacao-atrial-parte-1-fisiopatologia-fatores-de-risco-e-bases-terapeuticas/>

COSTA, J. M. *et. al.* Mensurações do Time in Therapeutical Range em pacientes em uso de anticoagulante oral. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar Serviços de Saúde, São Paulo*, v. 5, n. 1, p. 13-16, jan./mar. 2016. Available from: <http://www.sbrafh.org.br/v1/public/artigos/2016070102000895BR.pdf>

GAVRONSKI, M., HARTIKAINEN, S., ZHARKOVSKY, A. Analysis of potential interactions between warfarin and prescriptions in Estonian outpatients aged 50 years or more. *Pharm Pract.* 2012; 10(1):9-16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3798168/>

LEE, S. L. *et. al.* Patients' time in therapeutic range on warfarin among atrial fibrillation patients in Warfarin Medication Therapy Adherence Clinic. *World J Cardiol.* 2021 Sep 26;13(9):483-492. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34621493/>

MALAGUTTE, K. N. D. S. *et. al.* Quality of Oral Anticoagulation in Atrial Fibrillation Patients at a Tertiary Hospital in Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2022 Sep; 119(3):363-369. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35766618/>

MIYASAKA, Y. *et. al.* Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation.* 2006; 114 (2):119-25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16818816/>

MOUTON, J. P. *et. al.* Improving anticoagulation in sub-Saharan Africa: What are the challenges and how can we overcome them? *Br J Clin Pharmacol.* 2021; 87:3056–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33586223/>.

MWITA, J. C. *et. al.* Quality of Anticoagulation With Warfarin at a Tertiary Hospital in Botswana. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018 May;24(4):596-601. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29258394/>

OTTO, C. M. *et. al.* 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2021; 143(5):e72. Epub 2020 Dec 17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33342586/>

PLATT, A. B. *et. al.* Risk factors for nonadherence to warfarin: results from the IN-RANGE study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008 Sep; 17(9):853-60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18271059/>

POKORNEY, S. D. *et. al.* Tempo dos pacientes na faixa terapêutica com varfarina entre pacientes norte-americanos com fibrilação atrial: resultados do registro ORBIT-AF. 2015. *American Heart Journal*, 170 (1), 141-148. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26093875/>

SILVA, P. G. M. B. E. *et. al.* Anticoagulation Therapy in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation in a Private Setting in Brazil: A Real-World Study. *Arq Bras Cardiol.* 2020 Mar;114(3):457-466. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32049154/>

SOUZA, T. F., COLET, C. F., HEINECK, I. Nível de informação e adesão à terapia de anticoagulação oral com varfarina em pacientes acompanhados em ambulatório de atenção primária à saúde. *J Vasc Bras.* 2018; 17(2):109-16. Available from: <https://www.scielo.br/j/jvb/a/RHt8LdHhXSZ75W4yGKpw7GK/>

TADESSE, T. A. *et. al.* Anticoagulation control, outcomes, and associated factors in long-term-care patients receiving warfarin in Africa: a systematic review. *Thrombosis J* 20, 58 (2022). Available from: <https://thrombosisjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12959-022-00416-9>

VESTERGAARD, A. S. *et. al.* The importance of mean time in therapeutic range for complication rates in warfarin therapy of patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-regression analysis. *PLoS One.* 2017 Nov 20; 12(11):e0188482. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29155884/>