

MENSURAÇÕES DO TIME IN THERAPEUTICAL RANGE EM PACIENTES EM USO DE ANTICOAGULANTE ORAL

TIME IN THERAPEUTIC RANGE IN PATIENTS USING ORAL ANTICOAGULANT THERAPY

LAS MEDICIONES DE TIEMPO EN RANGO TERAPÉUTICO EN LOS PACIENTES CON EL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

RESUMO

Tem-se com o presente estudo o objetivo de mensurar o Time in Therapeutic Range (TTR) em pacientes em uso de varfarina. Trata-se de estudo observacional descritivo desenvolvido no Ambulatório de Anticoagulação de um hospital de ensino em um período de 4 meses. A mensuração do TTR ocorreu por meio da utilização do método de Rosendall, a partir de uma série histórica de resultados do exame de Relação Normalizada Internacional (RNI). Também realizou-se avaliação do grau de satisfação com o ambulatório por meio da aplicação de questionário estruturado, não validado. A maioria dos pacientes era do sexo masculino, com indicação de uso de anticoagulante devido à fibrilação atrial, por tempo superior a um ano. O TTR da amostra estava em torno de 54,62%, apesar de o estudo ter identificado que a satisfação dos usuários quanto ao serviço oferecido no ambulatório foi majoritariamente positiva (95,7%). O valor do TTR médio abaixo de 60% sugere a necessidade de implementação de estratégias que promovam o estímulo à adesão e compreensão do tratamento.

Palavras-chave: Varfarina. Satisfação do Paciente. Adesão à medicação.

ABSTRACT

Identify the average TTR in a anticoagulation clinic, using warfarin. It is a descriptive observational study conducted in the Anticoagulation Clinic of the University Hospital over a period of four months. The measurement of TTR occurred through the use of Rosendall method, from a historical series of results of the examination ratio normalized International (RNI). Also, measurement of the degree of satisfaction with the clinic, we opted for the application of a structured questionnaire, not validated.

Most patients were male, with an indication of anticoagulation for more than one year and motivated by the presence of atrial fibrillation. Although the study has identified that the user satisfaction regarding the services offered at the clinic was mostly positive (95.7%), this does not mean that the target therapeutic range was being achieved. The TTR sample was around 54.62%. The value of TTR average below 60% suggests the need to implement strategies that promote more adherence and understanding of the treatment.

Key words: Warfarin. Personal Satisfaction. Medication Adherence.

RESUMEN

Identificar el TTR media en la clínica de anticoagulación, con warfarina. Se trata de un estudio observacional descriptivo realizado en la Clínica Anticoagulación del Hospital de la Universidad durante un periodo de cuatro meses. La medición de TTR se produjo a través de la utilización del método Rosendall, de una serie histórica de resultados de la relación examen normalizado internacional (INR). También evalúa el grado de satisfacción con la clínica, se optó por la aplicación de un cuestionario estructurado, no validado. La mayoría de los pacientes eran varones, con una indicación de anticoagulación durante más de un año y motivados por la presencia de fibrilación auricular. Aunque el estudio ha identificado que la satisfacción de los usuarios en cuanto a los servicios que se ofrecen en la clínica era en su mayoría positivas (95,7%), esto no significa que se está logrando el rango terapéutico objetivo. La muestra fue de alrededor de TTR 54,62%. El valor del TTR promedio por debajo del 60% sugiere la necesidad de implementar estrategias que promuevan más la adherencia y la comprensión del tratamiento.

Palabras clave: Warfarina. La satisfacción personal. Adherencia a la medicación.

Josiane Moreira da Costa¹
Mariana de Castro Pimento²
Ronara Camila de Souza Groia³
Mônica Aparecida Costa¹
Marli Inês Santana da Silva Antunes¹
Maria Auxiliadora Parreiras Martins²

1. Hospital Risoleta Tolentino Neves
2. Universidade Federal de Minas Gerais
3. Hospital das Clínicas da UFMG

Recebido em: 28/11/15

Aceito em: 24/03/16

Autor para Correspondência:
Josiane Moreira da Costa
Hospital Risoleta Tolentino Neves
E-mail:
josycosta2@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

Os anticoagulantes orais são amplamente utilizados para prevenir ou tratar doenças do sistema cardiovascular, as quais têm alta prevalência em todo o mundo.¹ Dentre os anticoagulantes orais, tem-se a varfarina, geralmente utilizada como prevenção primária e secundária de tromboembolismo venoso; tratamento de pacientes em uso de válvulas cardíacas metálicas ou biológicas, fibrilação atrial (FA) e tromboembolismo pulmonar.^{2,3} Sendo que a monitorização do tratamento com esse anticoagulante é realizada por meio do exame Relação Normatizada Internacional (RNI).^{2,4}

A varfarina apresenta estreita faixa terapêutica, grande variedade na dose-resposta ao tratamento e interação com muitos fármacos e alimentos ricos em vitamina K.⁵ Sendo que o tratamento com esse anticoagulante necessita de maiores cuidados visto que esse medicamento é classificado como potencialmente perigoso, pois, possui estreita faixa terapêutica.⁶

A monitorização rigorosa do tratamento anticoagulante contribui para a prevenção de eventos adversos decorrentes da varfarina, visto que esse medicamento pode acarretar sangramentos, os quais podem ser intensos e ameaçar a vida.⁷ Arelado a isso, uma boa compreensão sobre a terapia anticoagulante por parte do paciente, o estabelecimento de vínculo e satisfação com os profissionais estão diretamente associados com a adesão à terapêutica, e podem proporcionar um maior tempo dos resultados de RNI dentro do alvo terapêutico.^{8,9}

Para monitoramento da efetividade e segurança da farmacoterapia, recomenda-se o cálculo do *Time in Therapeutic Range* (TTR). Esse é realizado a partir de uma série histórica de resultados do RNI e consiste em uma proporção de tempo em que o paciente permaneceu dentro da faixa de RNI recomendada no período analisado.¹⁰ Entende-se que o TTR possa sofrer variações conforme as especificidades clínicas de cada paciente, entendimento sobre o problema de saúde e necessidade de uso do medicamento, assim como a adesão ao tratamento, e interações medicamentosas com demais medicamentos em uso, sendo que o seu monitoramento possa contribuir para o melhoramento dessas ações.

Ao compreender a importância da compreensão do uso da varfarina, identificar a necessidade de investimento em estratégias de monitorização contínua e de fortalecimento de vínculo por parte dos pacientes, tem-se com o presente estudo o objetivo de identificar o perfil de pacientes atendidos em um ambulatório multiprofissional de anticoagulação, grau de satisfação com atendimento ambulatorial, e o valor médio do TTR desses pacientes.

MÉTODOS

Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo observacional descritivo, em que o perfil dos pacientes atendidos no ambulatório, grau de satisfação desses pacientes com o atendimento ambulatorial e valor médio do TTR foram retratados, em um período de quatro meses.

Local em estudo

O Ambulatório de Anticoagulação onde foi realizado o estudo está inserido em um Hospital de Ensino no município de Belo Horizonte/MG e foi implantado com o intuito de propiciar o monitoramento terapêutico aos pacientes egressos do hospital com recomendação de uso da varfarina e aqueles encaminhados por serviços de saúde para os quais o hospital é referência. Esse ambulatório é constituído de uma equipe multiprofissional composta por médico, enfermeiros, farmacêuticos e residentes farmacêuticos de um programa multiprofissional em saúde do idoso. O serviço também conta com o suporte do laboratório clínico da instituição.

Antes do atendimento é realizada a coleta de amostra de sangue para identificação do RNI. Após liberação dos resultados ocorre discussão multiprofissional sobre a necessidade de ajustar a dose do medicamento, e caso necessário, o ajuste da dose da varfarina é realizado mediante o protocolo institucional. O médico realiza o atendimento aos pacientes

que apresentam resultados de RNI fora dos valores de referência, enquanto farmacêutico e enfermeiro realizam atendimento aos pacientes que apresentam resultados de RNI na faixa terapêutica.

Obtenção, coleta e análise dos dados

Durante o período de espera compreendido entre a coleta de exames e início dos atendimentos, os pacientes foram convidados a participarem da pesquisa e preencherem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Foram incluídos pacientes, com mais de 18 anos de idade, com indicação para uso de anticoagulante oral, por tempo curto ou indeterminado, e que já faziam uso do medicamento por no mínimo 30 dias, com no mínimo 03 resultados de RNI registrados em prontuário. Como o estudo prevê a identificação do grau de satisfação com o ambulatório, considerou-se o tempo mínimo de um mês de acompanhamento como necessário para que o paciente se familiarize com as rotinas e profissionais do ambulatório.

Em relação ao cálculo do TTR, optou-se por identificar registro em prontuário eletrônico de todos os resultados de RNI dos pacientes que responderam ao questionário. Considerou-se registros de resultados de RNI desde o início do acompanhamento no ambulatório até o período da realização da entrevista. A partir dos valores de RNI foi calculado o TTR para cada paciente. O cálculo foi realizado empregando-se o método de Rosendaal.¹⁰ Para isso, utilizou-se instrumento eletrônico específico disponível em <www.inrpro.com>.

No presente estudo foram consideradas as variáveis: idade; indicação da anticoagulação; tempo recomendado de uso do anticoagulante; faixa terapêutica alvo; número de demais medicamentos em uso, além da varfarina; grau de satisfação com o atendimento no ambulatório; e cálculo do TTR.

Também realizou-se análise da associação entre os valores de TTR médio por paciente e a variável medicamentos em uso, sendo que o grupo de pacientes foi dividido entre os que faziam uso de 05 ou mais medicamentos, caracterizando polifarmácia, e os que utilizavam de 01 a 04 medicamentos.

Também realizou-se identificação do grau de satisfação com o ambulatório, optou-se pela aplicação de questionário estruturado, não validado, que foi constituído pela pergunta “qual é o nível de satisfação do senhor(a) em relação ao atendimento no ambulatório de anticoagulação?”, cujas opções de resposta eram insatisfeito, pouco satisfeito, satisfeito, e muito satisfeito.

Em caso de impossibilidade do paciente em responder as perguntas, o acompanhante foi abordado. A aplicação do questionário foi realizada por 02 acadêmicos previamente capacitados.

O registro de dados foi realizado no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), a partir do qual foram realizadas as análises estatísticas, e realizando-se o cálculo da Razão de Chances/ Odds Ratio entre o uso de polifarmácia e valores de TTR inferiores a 60%. As variáveis categóricas foram expressas com números absolutos e seus percentuais e as variáveis quantitativas foram descritas utilizando-se medidas de tendência central e de variabilidade, selecionadas conforme a normalidade de distribuição.

Aspectos éticos

O projeto do estudo foi aprovado pelo Núcleo de Ensino e Pesquisa da Instituição em estudo, recebendo o parecer 17/2012.

RESULTADOS

Um total de 117 pacientes participou do estudo, sendo 57 (48,7%) pacientes do sexo feminino e 60 (51,3%) do masculino, com média de idade de 63 anos. O número médio dos medicamentos em uso foi 3, com variação entre 1 e 10 medicamentos.

Em relação à indicação de varfarina, fibrilação atrial foi a condição clínica com maior prevalência no grupo em estudo, conforme verificado na Tabela 1.

Tabela 1 - Indicação de uso de anticoagulante (n=117)

| Indicação de uso de anticoagulante | n (%) |
|------------------------------------|-----------|
| Fibrilação atrial | 46 (39,3) |
| Tromboembolismo Venoso Profundo | 15 (12,8) |
| Outro tipo de tromboembolismo | 15 (12,8) |
| Acidente Vascular Encefálico | 14 (12,0) |
| Prótese valvar metálica | 10 (8,5) |
| Tromboembolismo Pulmonar | 6 (5,1) |
| Valvulopatia | 2 (1,7) |
| Prótese valvar biológica | 1 (0,9) |
| Dado ausente | 8 (6,8) |

Ao considerar a faixa terapêutica, 111 (95,7%) pacientes possuíam os valores alvos de RNI entre 2,00 a 3,00; e 5 (4,3%) possuíam valores alvos entre 2,5 e 3,5. Um paciente do estudo não teve o registro de faixa terapêutica encontrado.

Em relação ao tempo de indicação de anticoagulação, a maioria dos pacientes possuía indicação de uso de varfarina por mais de um ano, como verificado na Tabela 2.

Tabela 2 – Tempo recomendado de uso de anticoagulante (n=117)

| Tempo recomendado de uso de anticoagulante | n (%) |
|--|-----------|
| Acima de 1 ano | 85 (72,6) |
| Um ano | 11 (9,4) |
| De seis a nove meses | 8 (6,8) |
| De três a seis meses | 10 (8,5) |
| Três meses | 2 (1,7) |
| Dado ausente | 1 (0,9) |

O valor médio do TTR calculado foi de 54,62% como verificado na Tabela 3.

Tabela 3 - Número de pacientes com *Time in Therapeutic Range* em intervalos entre [0,0-49,9]; [50,1-59,9] e [60,0-100,0] (n=117)

| <i>Time in Therapeutic Range</i> (TTR) (%) | n (%) |
|--|-----------|
| Entre 0,0 e 49,9 | 44 (37,6) |
| Entre 50,1 e 59,9 | 17 (14,5) |
| Entre 60,0 e 100,0 | 56 (47,8) |

Ao analisar o número de medicamentos em uso pelos pacientes, identificou-se que 38 indivíduos utilizavam cinco ou mais medicamentos, caracterizando a polifarmácia, e 80 utilizavam número inferior a cinco.

Ao compararmos dentre os indivíduos que utilizavam polifarmácia (Grupo 01) e os que não utilizavam (Grupo 02), identificou-se em cada grupo, uma prevalência de 21 e 38 indivíduos, respectivamente, que apresentaram o TTR médio inferior a 60%. O cálculo do Odds Ratio (OR) resultou em um valor de 1,3653 (IC95%: 0,6287 – 2,9652).

Em relação ao nível de satisfação, 66 (56,4%) dos pacientes relataram sentirem-se satisfeitos, 46 (39,3%) muito satisfeitos, 2 (1,7%) pouco satisfeitos, com o atendimento no Ambulatório de Anticoagulação. Três (2,6%) dos entrevistados não informaram o nível de satisfação.

DISCUSSÃO

Identifica-se uma predominância sutil de pacientes do sexo masculino como participantes do estudo. Esse dado pode estar associado ao fato de que, na população em estudo, há um predomínio de indivíduos com fibrilação atrial (FA) e sabe-se que a prevalência desse problema de saúde é maior em homens.¹¹

A predominância de indicação de anticoagulação devido à ocorrência de FA condiz com o fato de que a maioria dos pacientes possui um tempo médio de anticoagulação por um período superior a 01 ano. Em pacientes com essa condição clínica recomenda-se uso prolongado de varfarina a fim de diminuir

os riscos de Acidente Vascular Encefálico isquêmico (AVEi).¹² Também identifica-se um percentual de pacientes com indicação de anticoagulação acima de um ano (72,6%) maior do que os que teriam de fato indicação baseada em evidências para fazê-lo, representados pelos pacientes com FA e AVEi, e prótese metálica valvular (59,8%). Isso pode estar associado à existência de pacientes com os demais problemas de saúde e que apresentam especificidades clínicas que indiquem a necessidade de um maior tempo de anticoagulação, e a existência de pacientes que estejam em tratamento anticoagulante em período superior ao indicado, o que sugeriria a necessidade de um maior controle sobre o tempo de anticoagulação e realização da alta no acompanhamento ambulatorial. Além disso, a prorrogação do tempo de tratamento além do preconizado pela literatura também pode sugerir a ocorrência de erro de prescrição, o que justificaria a existência de ações que promovessem a prescrição racional de anticoagulantes no local em estudo.

Como o hospital em estudo possui um sistema de prontuário eletrônico, o desenvolvimento de ferramentas informatizadas que indiquem o tempo máximo recomendado de anticoagulação poderia contribuir para uma melhor gestão de alta dos pacientes acompanhados no ambulatório em estudo.

Ressalta-se que o presente estudo possui a limitação de não realizar análises individuais em prontuários dos participantes, que viabilizassem a identificação de possíveis especificidades clínicas que justificassem o prolongamento do tempo de tratamento anticoagulante, sendo inviável identificar o real motivo desta ocorrência.

A taxa de AVEi em pacientes com FA não valvar aumenta de 2 a 7 vezes se comparada com aqueles sem FA (5% por ano),¹² o que justifica o estabelecimento de estratégias que visem a anticoagulação e o acompanhamento contínuo desse perfil de pacientes.

Em relação ao número de demais medicamentos em uso, apesar da média de medicamentos por paciente ser relativamente baixa, recomenda-se realização de pesquisa específica que identifique as classes terapêuticas mais utilizadas e possíveis interações com a varfarina, visto que se trata de um medicamento de estreita faixa terapêutica e que interage com vários medicamentos.⁶

Recomenda-se que o valor do TTR seja superior a 60% para que a terapia anticoagulante seja superior à terapia isolada com antiagregante plaquetário.¹³ O valor do TTR médio abaixo de 60% sugere a necessidade de implementação de estratégias que promovam o estímulo à adesão, compreensão e demais ações relacionadas ao uso racional para grupos de pacientes que apresentam valores de TTR abaixo do esperado.¹⁴

Estudo multicêntrico realizado em quatro países da Europa identificou maior associação de ocorrência de AVC e sangramento em pacientes com TTR abaixo de 70%, quando comparado aos pacientes com TTR acima de 70%. Os autores apontam ainda, para a exposição desnecessária ao risco de ocorrência de AVC e sangramentos em pacientes submetidos ao tratamento com anticoagulante oral, mas que apresentam baixos valores de TTR médio.¹⁵

Um outro estudo realizado com cerca de 5.000 indivíduos identificou um TTR médio de 65%, sendo que indivíduos com insuficiência renal, falência cardíaca avançada, alto risco de apresentar sangramento e ou AVC, que apresentavam fragilidade, e aqueles com cirurgia valvular recente apresentavam maior risco de apresentarem valores médios de TTR inferiores aos demais indivíduos em anticoagulação oral. Além disso, pacientes acompanhados em clínicas de anticoagulação apresentavam valores de TTR médio superior àqueles que não realizavam esse tipo de acompanhamento.¹⁶

O presente estudo identificou um TTR semelhante ao encontrado em uma pesquisa multicêntrica, onde identificou-se TTR médio no valor de 56,7%, e foi associado à baixa otimização da terapia anticoagulante.¹⁷

Entende-se que a mensuração do TTR apresenta-se como importante ferramenta de avaliação da qualidade da anticoagulação oral, o que permitiria a implementação de estratégias de melhoria. Além disso, a realização de estudos no Brasil que permitam uma comparabilidade entre o TTR médio, e características clínicas e culturais dos pacientes, como analfabetismo, hábitos alcoólicos, consumo de vitamina K, e grau de cognição, poderia contribuir para o melhor conhecimento dos fatores agravantes.

Apesar da satisfação ter sido majoritariamente positiva (95,7%), e um considerável percentual dos pacientes (47,8%) apresentaram TTR acima de 60%, identificou-se que o valor médio do TTR (54,62%) estava abaixo da faixa terapêutica alvo. Isso indica a necessidade de implementação de ações

específicas que contribuam para o melhor controle da anticoagulação, e conseqüente melhoria no TTR.

O cálculo OR sugere uma chance maior em cerca de 36% dos indivíduos em uso de polifarmácia apresentarem TTR médio abaixo da faixa terapêutica, quando comparado aos indivíduos que não utilizaram polifarmácia. Entretanto, o cálculo do intervalo de confiança sugere ausência e confiabilidade nesse resultado, o que pode estar associado à necessidade de ampliação da amostra.

No que se refere à satisfação dos usuários quanto ao serviço oferecido no ambulatório, observou-se que a maioria dos entrevistados informou estar satisfeitos com o atendimento, o que reforça o que reflete a percepção do usuário sobre o oferecimento do serviço. Entretanto, entende-se que vários fatores, inclusive subjetivos, podem estar associados à percepção do usuário pelo serviço, o que não necessariamente reflete a efetividade da farmacoterapia. Pacientes que apresentaram o TTR médio abaixo do percentual considerado como alvo terapêutico, podem não terem presenciado a ocorrência de reações indesejadas, como sangramentos, e ocorrência e ou repetição de eventos tromboembólicos, sendo que a menor efetividade da farmacoterapia não tenha sido presenciada por esses sujeitos.

Ressalta-se também, que a identificação do grau de satisfação apresenta limitações, por ser consistida da aplicação de uma única pergunta. Entende-se que essa informação possui um caráter exploratório, sendo necessária a realização de estudos que melhor identifiquem e avaliem o grau de satisfação dos pacientes no atendimento.

A monitorização ambulatorial do uso de anticoagulantes deve ser sistemática e coordenada entre os vários elementos que fazem parte da equipe clínica, no intuito de avaliar a efetividade e segurança do tratamento anticoagulante.¹ Recomenda-se dispor de base de dados informatizado onde possa ser feito o registro valores de RNI dos pacientes, cálculo do TTR, além de complicações trombóticas e hemorrágicas que possam ocorrer.

É imprescindível que haja educação contínua do paciente realizada tanto verbalmente quanto por meio de folhetos escritos e que seja discutido ajuste de dose entre usuário e profissionais de saúde, caso haja necessidade.¹⁸ Estudo sugere que a implementação de ações educacionais, como oficinas, uso de recursos audiovisuais e cartilhas possam contribuir para melhorias nos valores do TTR médio dos participantes.¹⁹

A adesão ao tratamento está relacionada com menor risco de sangramento eventos tromboembólicos,²⁰ sendo que a compreensão do paciente sobre seu tratamento e boa relação profissional/paciente estão diretamente associados à adesão à terapêutica.⁸

CONCLUSÃO

A maior parte dos pacientes acompanhados no ambulatório de anticoagulação no período do estudo é do gênero masculino, possui indicação de anticoagulação devido à fibrilação atrial, e necessidade de utilizar varfarina por período superior a um ano.

Apesar da maioria dos pacientes relatarem satisfação em relação ao serviço oferecido, a média do TTR dos pacientes encontra-se abaixo do recomendado, o que evidencia a necessidade da realização de ações que otimizem a adesão ao tratamento e contribuam para melhor efetividade e segurança da farmacoterapia.

Considera-se interessante a realização de estudos mais aprofundados sobre a compreensão e adesão dos pacientes em relação ao tratamento anticoagulante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 9th ed. Chest. 2012; 141(2): 44S-88S.
2. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003; 41(9): 1633-1652.
3. Keeling D, Baglin T, Tait C, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin—fourth edition. *British journal of haematology*. 2011; 154(3): 311-324.
4. Brunton LL, organizadores. Goodman & Gilman: *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 12ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2012.
5. Martins MAP, Carlos PPS, Ribeiro DD, et al. Warfarin drug interactions: a comparative evaluation of the lists provided by five information sources; *Eur J Clin Pharmacol*. 2011; 67: 1301-1308.
6. Ahouagi AE, Ribeiro DD, Azevedo EA, et al. Varfarina: Erros de medicação, riscos e práticas seguras na utilização. *Boletim ISMP*. 2013; 2(4): 1-5.
7. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. *Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists*. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th Edition. *Chest Journal*. 2008; 133(6): 160S-198S.
8. Kääriäinen M, Paukama M, Kyngäs, H. Adherence with health regimens of patients on warfarin therapy. *Journal of clinical nursing*. 2012; 22(1-2): 89-96.
9. Grinberg M. (2004). Entendo & aceito & faço: estratégia pró-adesão à anticoagulação oral. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2004; 82(4): 309-312.
10. Rosendaal FR, Cannegieter SC, Van der Meer FJM, et al. *A Method to Determine the Optimal Intensity of Oral Anticoagulant Therapy*. *Thrombosis and Homeostasis*. 1993; 69 (3): 236-239.
11. January CT, Wann L, Alpert JS. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society *Journal of The American College Of Cardiology*. 2014; 64(21): 2304-2307.
12. Wann LS, Curtis AB, January CT, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011; 57(2): 223-242.
13. Nasse S, MPhil Mullan J, Beata B. Challenges of Older Patients' Knowledge About Warfarin Therap. *Journal of Primary Care & Community Health*. 2011; 3(1).
14. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, 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): 2029-2037.
15. Cotté FE, Benhaddi H, Lomon ID, et al. *Vitamin K antagonist treatment in patients with atrial fibrillation and time therapeutic range four European countries*. *Clinical Therapeutics*. 2014 36(9):1160-1168.
16. Pokorney SD, Simon NJ, Thomas L, et al. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. *American Heart Journal*. 2015 170(1): 141-148.
17. Han SY, Palmeri ST, Broderick SH, et al. Quality of anticoagulation with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the community setting. *Journal of Electrocardiology*, 2013, 46: 45-50.
18. Cruz E, Campos M. Clínicas de anticoagulação, situação actual e perspectivas futuras. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2012; 31 (1): 51-57.
19. Smith DE, Xuereb CB, Pattison HM, et al. *Trial of an Educational intervention on patients' knowledge of Atrial fibrillation and anticoagulant therapy, INR control, and outcome of Treatment with warfarin (TREAT)*. *Cardiovascular Disorders* 2010, 10 (21): 1-6.
20. Kimmel SE, Chen Z, Price RN, et al. The Influence of Patient Adherence on Anticoagulation Control With Warfarin. *Arch Intern Med*. 2007; 167: 229 - 235.