

Caracterização de pacientes conforme score CHADSVASC₂ em uma clínica de anticoagulação em Minas Gerais

Characterisation of patients according to the CHADSVASC₂ score in an anticoagulant clinic in Minas Gerais

Helena Passaglia Bolina¹, Hugo Corrêa Batista^{2*}, Lucas de Faria Martins Braga¹, Augusto César Ribeiro da Silva¹, Filipi de Alencastro Curado², Josiane Moreira da Costa³

¹Acadêmico do Curso de Farmácia, Universidade Federal de Minas; ²Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade José do Rosário Vellano, Belo Horizonte; ³Doutorado em Medicamentos e Assistência Farmacêutica pela Universidade Federal de Minas Gerais, Professora Adjunto da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri – UFVJM

Resumo

Introdução: a varfarina é um anticoagulante oral (ACO) indicado para prevenção e tratamento de eventos tromboembólicos. Suas indicações incluem principalmente: fibrilação atrial, próteses cardíacas e tromboembolismo venoso. O score CHADSVASC₂ que auxilia na estratificação de risco tromboembólico e indicação da anticoagulação oral podendo ser empregado na prática clínica. O presente trabalho se propôs a caracterizar pacientes com controle inadequado da anticoagulação oral em uma clínica de anticoagulação (CA), conforme o CHADSVASC₂. **Metodologia:** trata-se de um estudo transversal. Foram incluídos pacientes com idade ≥18 anos, com indicação para anticoagulação crônica, uso de varfarina acima de 6 meses e qualidade da anticoagulação oral, mensurada pelo *Therapeutic Time Range* (TTR). Os pacientes foram captados em uma CA de um hospital de ensino de Minas Gerais, sendo analisados os prontuários de todos pacientes atendidos entre julho e dezembro de 2017. Pacientes com TTR <60% foram considerados com controle inadequado. Para cada paciente, calculou-se o risco de ocorrência de evento tromboembólico por meio do escore CHADSVASC₂ que considera as seguintes variáveis: idade (<65 anos – 0 ponto (pt); 65-74 anos – 1pt; >75 anos – 2pt), sexo feminino (1pt), insuficiência cardíaca (IC) (1pt), hipertensão arterial (1pt), acidente vascular encefálico (AVE) /tromboembolismo (2pt), doença vascular (1pt) e diabetes mellitus (DM) (1pt). Os pacientes foram classificados como tendo risco baixo (0pt), moderado (1pt) ou alto (>2pt). **Resultados:** 393 pacientes foram incluídos no estudo, sendo a média de idade de 63,3 anos. identificou-se considerável percentual de pacientes com CHADSVASC₂ ≥2 (351;89,3%), o que confirma a necessidade do paciente em usar anticoagulante adequadamente para prevenção de novos eventos tromboembólicos. **Conclusão:** ressalta-se a importância da realização de estudos descritivos envolvendo essa população para auxiliar na compreensão da farmacoterapia e definir estratégias que contribuam para o cuidado adequado do paciente. **Palavras-Chave:** fibrilação atrial; CHADSVASC₂; varfarina; clínica de anticoagulação.

Abstract

Introduction: Warfarin is an oral anticoagulant (OAC) indicated for preventing and treating thromboembolic events. Its indications mainly include atrial fibrillation, heart prostheses and venous thromboembolism. The CHADSVASC₂ score, which helps in the stratification of thromboembolic risk and indication of oral anticoagulation, can be used in clinical practice. The present study aimed to characterise patients with inadequate control of oral anticoagulation in an anticoagulation clinic (AC), according to CHADSVASC₂. **Methodology:** this is a cross-sectional study. Patients aged ≥18 years, with an indication for chronic anticoagulation, use of warfarin for more than six months and quality of oral anticoagulation, measured by the *Therapeutic Time Range* (TTR), were included. Patients were recruited in an AC of a teaching hospital in Minas Gerais, and the medical records of all patients seen between July and December 2017 were analysed. Patients with TTR <60% were considered to have inadequate control. For each patient, the risk of occurrence of a thromboembolic event was calculated using the CHADSVASC₂ score, which considers the following variables: age (<65 years – 0 point (pt); 65-74 years – 1pt; >75 years – 2pt), female gender (1pt), heart failure (HF) (1pt), hypertension (1pt), stroke/thromboembolism (2pt), vascular disease (1pt) and diabetes mellitus (DM) (1pt). Patients were classified as having low (0pt), moderate (1pt) or high (>2pt) risk. **Results:** 393 patients were included in the study, with a mean age of 63.3 years. A considerable percentage of patients with CHADSVASC₂ ≥2 (351;89.3%) was identified, which confirms the need for patients to use anticoagulants properly to prevent new thromboembolic events. **Conclusion:** it is essential to carry out descriptive studies involving this population to help understand pharmacotherapy and define strategies contributing to adequate patient care. **Keywords:** atrial fibrillation; CHADSVASC₂; warfarin; anticoagulation clinic.

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a maioria da população mundial tem uma expectativa de vida elevada (≥ 60 anos). Com o passar do tempo, a maioria dos idosos viverá em países de baixa e média

Correspondente/Corresponding: *Hugo Corrêa Batista – End: R. Libano, 66 – Itapoã, Belo Horizonte – MG, 31710-030. – E-mail: hugo.cbatista@gmail.com – Tel: (27) 99984-6074

renda¹. A sociedade brasileira passa por uma transição demográfica onde o processo de envelhecimento torna-se evidente². A população idosa, por apresentar maior número de doenças crônicas, realiza exames de monitoramento com maior frequência e utiliza considerável número de medicamentos². As doenças cardiovasculares são as principais causas de morte mundial, acometendo principalmente nos países de baixa e média renda³, com destaque para fibrilação atrial (FA)⁴, caracterizada por uma desorganização elétrica cardíaca⁵.

Na prática clínica, a FA é o tipo de arritmia mais comum e com o avanço da idade sua prevalência aumenta proporcionalmente⁴. O desenvolvimento de outras doenças, tais como o infarto agudo do miocárdio (IAM) e insuficiência cardíaca congestiva (ICC), contribui para aumento da prevalência da FA, resultando em um comprometimento cardiovascular progressivo, acarretando um impacto na sobrevivência dos idosos⁶.

Indivíduos com diagnóstico de FA são mais propensos a terem um acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico e embolia⁶, portanto a terapia de anticoagulação oral é necessária, pois se mostra efetiva na prevenção de eventos tromboembólicos. Apesar dos benefícios dessa terapia, há também risco aumentado para sangramentos, dessa forma, seus benefícios devem ser avaliados em relação aos riscos⁷.

Dos anticoagulantes orais utilizados na terapia de anticoagulação, destaca-se a varfarina, derivado do cumarínico que é um medicamento de alto risco que requer monitorização rigorosa, devendo observar o valor médio segundo a Relação Normalizada Internacional (RNI), calculada através da atividade da protrombina^{8,9}. A partir de uma série histórica de valores de RNI, é possível realizar o cálculo do TTR, que permite uma avaliação da qualidade de anticoagulação dos usuários de varfarina¹⁰. O *Time In Therapeutic Range* (TTR) representa o percentual de tempo em que o paciente esteve dentro da faixa terapêutica, que é calculado utilizando a interpolação linear de uma série histórica do exame RNI para cada paciente¹¹.

O algoritmo preditivo CHADS₂ foi proposto em 2010 com o objetivo de estimar o risco em pacientes com FA de ter AVE isquêmico, como também uma embolia, sendo ele um sistema de pontuação baseado em evidências¹². É um *score* capaz de auxiliar no julgamento clínico na indicação de uso de anticoagulante oral (ACO)¹³.

A pontuação do *score* CHADSVASC₂ representa um refinamento do *score* CHADS₂, por apresentar variáveis adicionais. Os critérios de pontuação são: ICC (1 ponto), hipertensão arterial sistêmica (1 ponto), idade > 75 anos (2 pontos), diabetes mellitus (DM) (1 ponto) e histórico de AVE (2 pontos). O CHADSVASC₂ além de apresentar esses componentes, inclui também outros como idade entre 65-74 anos (1 ponto), histórico de doença vascular (1 ponto), sexo feminino (1 ponto). Logo, pacientes que apresentarem *score* com valores 0-1 ponto se enquadram no grupo de baixo risco, valores 1-2 pontos no grupo de

risco moderado e valores 2-9 pontos no grupo de alto risco¹⁴.

É importante utilizar o CHADSVASC₂ para avaliar a indicação de uso de ACO, fornecendo aos profissionais da saúde um melhor julgamento clínico para o processo de decisão¹⁵. O objetivo deste estudo foi de caracterizar pacientes com controle inadequado da anticoagulação oral em uma clínica de anticoagulação (CA) utilizando o CHADSVASC₂.

METODOLOGIA

O presente trabalho está vinculado ao projeto de doutorado "Implantação de intervenções educacionais para pacientes com controle inadequado da anticoagulação oral", um estudo observacional aprovado pelo Comitê de Ética e pesquisa da UFMG recebendo o parecer CAAE: 65928316.0000.5149. Como tratou-se de coleta de dados em prontuários no formato retroativo, com o intuito de caracterizar a população em estudo, para essa fase da pesquisa ocorreu dispensa de TCLE.

O estudo foi realizado em uma CA e um hospital de ensino localizado em Minas Gerais, que é referência em atendimento de urgência e emergência na região norte de Belo Horizonte. O acompanhamento foi realizado por uma equipe multiprofissional composta por médicos, farmacêuticos e enfermeiros entre julho e dezembro de 2017. A coleta de dados foi realizada entre julho a outubro de 2018.

A coleta de dados fez-se a partir da análise dos registros de prontuários digitais de todos os pacientes atendidos na CA, no período em estudo. Todos os pacientes que apresentaram os critérios de inclusão foram inseridos, caracterizando uma amostra de conveniência. Foram incluídos pacientes com idade ≥18 anos, com indicação para anticoagulação crônica e em uso de varfarina e com TTR <60% no período entre julho a dezembro de 2017. Em contrapartida, foram excluídos pacientes com dados incompletos em prontuários que não permitiam a caracterização do CHADSVASC₂, desta forma, resultando em uma amostra de 393 pacientes incluídos no estudo. O cálculo do TTR foi realizado no período de julho a outubro de 2018, seguido da realização do cálculo do CHADSVASC₂ para pacientes com TTR abaixo de 60%.

Os pacientes acompanhados realizavam o exame de RNI até 48h antes da data agendada no laboratório do hospital de ensino no qual a CA era vinculada, conforme o protocolo institucional. O acesso aos resultados ocorria no momento da consulta, por meio do sistema de gestão informatizada existente na instituição. A consulta ocorria por meio da realização da anamnese (hábitos de vida alimentares e uso de medicamentos) e avaliação do histórico de RNI. Ao final, conforme a necessidade, era ajustado a dose da varfarina, fornecimento de orientações educacionais e agendamento de novo retorno para o paciente. O ajuste posológico e a frequência do reagendamento da consulta eram indicados conforme o protocolo institucional.

A realização do cálculo do score CHADSVASC₂, foi executado a partir dos fatores de pontuação coletados: sexo feminino (1pt), idade >75 anos (2pt), entre 65-74 anos (1pt), ICC ou fração de ejeção ventricular abaixo que 40% (FEVE) (1pt), hipertensão arterial (1pt), evento tromboembólico (2pt), diabetes mellitus (1pt), doença vascular (1pt)⁹. Os dados obtidos foram compilados no programa Microsoft Excel (Office, 2010), utilizando a análise descritiva. Os pacientes foram caracterizados com anticoagulação inadequada conforme as subclassificações do CHADSVASC₂.

RESULTADOS

Foram analisados os dados de 417 pacientes os quais apresentaram TTR abaixo de 60%. Desses, 393 (100%) foram incluídos no estudo e 24 (5%) foram excluídos por não apresentarem em seus prontuários dados referentes aos fatores de risco do score CHADSVASC₂.

Dos 393 participantes do estudo, a quantidade do sexo feminino era predominante (215, 55%), e a média de idade entre 63 anos. Um total de 326 (83%) pacientes residem em Belo Horizonte e 355 (90,3%) iniciaram o tratamento anticoagulante entre 2011 e 2017, conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 – Especificação de dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes em estudo

| Situação | Descrição | N (393) | % |
|--------------------------|--------------------------|---------|------|
| Sexo | Feminino | 215 | 55 |
| | Masculino | 178 | 45 |
| Municípios | Belo Horizonte | 326 | 83 |
| | Região Metropolitana | 60 | 15 |
| | Interior de Minas Gerais | 7 | 2 |
| Início de anticoagulação | 1990 – 2000 | 5 | 1,3 |
| | 2001 – 2010 | 33 | 8,4 |
| | 2011 – 2017 | 355 | 90,3 |

Fonte: dados da pesquisa

Das indicações para anticoagulação, a principal foi FA/Flutter totalizando 218 (64%) pacientes e aqueles que já apresentaram algum evento tromboembólico com total de 83 (24,3%) pacientes, conforme apresentado na Tabela 2.

Tabela 2 – Perfil dos pacientes estudados, considerando as indicações para anticoagulação oral

| Situação | N (393) | % |
|-------------------|---------|------|
| FA ¹ | 218 | 64 |
| AVE ² | 68 | 20 |
| Valvulopatias | 55 | 16 |
| Tromboembolismo | 83 | 24,3 |
| Prótese Metálica | 34 | 10 |
| SAAF ³ | 1 | 0,3 |
| Outros | 2 | 0,6 |

Fonte: dados da pesquisa

1 FA: Fibrilação atrial

2 AVE: Acidente vascular encefálico

3 SAAF: Síndrome antifosfolípide

De acordo com a Tabela 3, 351 (89,3%) apresentaram score CHADSVASC₂ ≥ 2, logo são pacientes classificados como alto risco de ter algum evento tromboembólico. Trinta e três (8,4%) pacientes apresentam score CHADSVASC₂ ≥ 1, classificados então como médio risco. Apenas nove (2,3%) pacientes apresentaram score CHADSVASC₂ = 0.

Tabela 3 – Avaliação do score CHADSVASC₂ para os pacientes estudados

| Score | N (393) | % |
|-------|---------|------|
| 0 | 9 | 2,3 |
| ≥ 1 | 33 | 8,4 |
| ≥ 2 | 351 | 89,3 |

Fonte: dados da pesquisa

De acordo com a Tabela 4, foi possível observar a predominância de hipertensão 280 (71,2%), 215 (55%) sexo feminino e 111 (28,2%) apresentaram idade entre 65-74, onde alguns pacientes apresentaram mais de um fator de risco do CHADSVASC₂.

Tabela 4 - Descrição dos fatores de risco conforme score CHADSVASC₂, considerando total de pacientes por grupo de risco

| Situação | N | % |
|-----------------|-----|------|
| IC ⁴ | 58 | 15 |
| Hipertensão | 280 | 71,2 |
| > 75 anos | 99 | 25,2 |
| DM ⁵ | 80 | 20,4 |
| Tromboembolismo | 167 | 42,5 |
| Doença vascular | 70 | 18 |
| 65 – 74 anos | 111 | 28,2 |
| Sexo feminino | 215 | 55 |

Fonte: dados da pesquisa

DISCUSSÃO

De acordo com os resultados obtidos nesse estudo, foi possível observar uma pequena diferença da quantidade de pacientes do sexo feminino (215, 55%) com TTR < 60% em relação ao sexo masculino (178, 45%). As mulheres são mais propícias a apresentarem doenças cardiovasculares, pois nessa idade já passaram pela menopausa, o que acarreta a diminuição da produção de estrogênio – hormônio com grande importância em alguns tecidos e órgãos, principalmente o sistema cardiovascular, encontrando assim, níveis baixos de estrogênio circulante na mulher¹⁶.

O sexo feminino ao apresentar pontuação 1 no score CHADSVASC₂ deixa evidente aos profissionais de saúde, a necessidade de iniciar uma terapia anticoagulante às pacientes diagnosticadas com FA¹⁷.

Dos fatores de risco apresentados, o mais prevalente foi hipertensão (280; 71,2%), seguido do sexo feminino

4 IC: Insuficiência cardíaca

5 DM: Diabetes mellitus

215 (55%). Porém, 384 (97,7%) pacientes apresentaram mais de um fator de risco do score CHADSVASC₂ o que acarreta uma pontuação mais elevada, logo um alto risco de ocorrer um evento tromboembólico.

A Hipertensão é uma comorbidade que afeta grande parte da população, desencadeada pelo mau controle de níveis pressóricos, e conseqüentemente, gera diversas complicações cardiovasculares (ICC, IAM) e AVE^{18,19}.

Dos pacientes incluídos no estudo, a maior parte da amostra apresentou idade superior a 60 anos, que são considerados idosos. A população idosa vem crescendo cada vez mais, pois muitos dos idosos optam por continuarem trabalhando o que os tornam mais produtivos e ativos, nesse sentido, as autarquias governamentais vem proporcionando melhores coberturas pelo sistema de proteção social²⁰. O grande número de idosos presentes no estudo se dá pela melhora da qualidade de vida deles mesmos.

Dos 393 (100%) pacientes incluídos no estudo apresentaram TTR <60%, logo são considerados pacientes com terapia anticoagulante inadequada, o que pode ser causada por inúmeras razões como: polifarmácia, álcool, genética, alimentos, pouco entendimento do paciente sobre o seu problema de saúde²¹.

Dentre as indicações para anticoagulação, FA 218 (64%) é a que se encontra em maior número seguido de eventos tromboembólicos 83 (24,3%) já apresentados pelos pacientes. Foi observado que muitos pacientes apresentaram mais de uma indicação para anticoagulação, o que reforça a necessidade do uso da varfarina.

FA é uma doença que afeta em sua maioria indivíduos >60 anos levando a necessidade de um tratamento com ACO²². O risco de morbidade e mortalidade para os pacientes com FA aumenta devido as suas conseqüências: AVE, ICC e piora na qualidade de vida, resultando em problemas socioeconômicos. As hospitalizações e tratamentos das complicações de FA contribuem aos problemas socioeconômicos, o que pode ser reduzido devido à implementação de clínicas voltadas para esses pacientes²³.

Eventos embólicos prévios apresentados por pacientes com FA podem favorecer o surgimento de evento embólico subsequente, com destaque para aqueles pacientes que não estão usando ACO²⁴.

A partir do cálculo do score CHADSVASC₂ no presente estudo, pode-se observar que 351 (89,3%) apresentou CHADSVASC₂ acima e/ou igual a 2, sendo então considerado um paciente de alto risco, 33 (8,4,3%) CHADSVASC₂ maior e/ou igual a 1, logo um paciente de médio risco e 9 (2,3%) CHADSVASC₂ igual a 0, paciente de baixo risco. Portanto, a terapia anticoagulante vem sendo devidamente utilizada.

A validação do score CHADSVASC₂ fora do Brasil não impede o seu uso em nosso país, assim que se considera a possibilidade de desvios relativos e eventuais particularidades da população brasileira sendo esse um instrumento comumente utilizado no processo de tomada

clínica de decisão. Sua utilização no Brasil contribui para a caracterização dos pacientes auxiliando a tomada de decisão na prática clínica juntamente a avaliação global de cada paciente.

Apesar dos benefícios de uma clínica voltada para o atendimento de pacientes em uso de ACO o estudo apresenta pacientes com anticoagulação inadequada, com TTR <60% e CHADSVASC₂ acima e/ou igual a 2. Percebe-se a importância de investimento em estratégias de educação sobre a própria doença, a farmacoterapia e alimentação adequada. Os pacientes necessitam de orientações para melhor compreensão sobre a doença e o tratamento, favorecendo as melhorias do processo de autocuidado.

CONCLUSÃO

O presente estudo contribui para a caracterização dos pacientes quanto ao CHADSVASC₂, o que auxilia na tomada de decisão na prática clínica para indicação da ACO. Os pacientes com controle inadequado da farmacologia da anticoagulação por via oral apresentaram um CHADSVASC₂ ≥2 alto risco de ocorrência de eventos tromboembólicos e, portanto, é indicado o uso de ACO. Recomenda-se a implantação de estratégias educacionais que promovam maior qualidade dos medicamentos de anticoagulação oral, assim como a abertura de discussões sobre a importância da utilização do score CHADSVASC₂ nos pacientes com FA.

REFERÊNCIAS

1. Organización Mundial de la Salud- OMS. Hechos y números [Internet]. 2018 [citado 2019 Dec 08]. Disponível em: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/envejecimiento-y-salud>
2. Nasri F. Demografia a e epidemiologia do envelhecimento O envelhecimento populacional no Brasil The aging population in Brazil. Einstein. 2008;6(2):4-6.
3. Organización Mundial de la Salud- OMS. Enfermidades cardiovasculares [Internet]. 2017 May [citado 2019 dec 19]. Disponível em: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
4. Li X, Cui S, Xuan D, Xuan C, Xu D. Atrial fibrillation in athletes and general population: A systematic review and meta-analysis. *Medicin*. 2018;97(49):e13405. doi:10.1097/MD.00000000000013405
5. Constatini, Otto. Basic Principles of Cardiac Electrophysiology. *Med Clin N Am P*. 2019;767-74.
6. Börschel CS, Schnabel RB. The imminent epidemic of atrial fibrillation and its concomitant diseases – Myocardial infarction and heart failure – A cause for concern. *Int J Cardiol*. 2019;287:162-73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.11.123>
7. Lahewala S, Arora S, Patel P, Kumar V, Patel N, Tripathi B, et al. Atrial fibrillation: Utility of CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores as predictors of readmission, mortality and resource utilization. *Int J Cardiol* [Internet]. 2017 [citado 2019 Apr 16];245:162-7. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527317316856>
8. 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 J Cardio-thoracic Surg*. 2016 [citado 2019 Oct 29];50(5):E1–88. doi: 10.1093/ejcts/ezw313
9. Mtwesi V, Amit G. Prevenção de acidente vascular cerebral na fibrilação atrial: o papel da anticoagulação oral. *Clínicas Médicas*. 2019;103(5):847-62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.05.006>
10. Phillips KW, Ansell J. Manejo ambulatorial da terapia oral com antagonistas da vitamina K: definindo e medindo o manejo de alta qualidade. *Revisão de especialistas em terapia cardiovascular*. 2008;6(1):57-70. doi: 10.1001/archinte.1994.00420030084008
11. Lee KT, Chang SH, Yeh YH, Tu HT, Chan YH, Kuo CT, et al. A pontuação CHA2DS2-VASc prevê sangramento maior em pacientes com fibrilação atrial não valvar que tomam anticoagulantes orais. *Revista de Medicina Clínica [Internet]*. 2018 out [citado 2019 abr 16];7(10):338. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez27.periodicos.capes.gov.br/pmc/articles/PMC6210214/pdf/jcm-07-00338.pdf>
12. Farsad BF, Abbasinazari M, Dabagh A, Bakshandeh H. Evaluation of Time in Therapeutic Range (TTR) in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation Receiving Treatment with Warfarin in Tehran, Iran: A Cross-Sectional Study. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(9):FC04-FC06. doi: 10.7860/JCDR/2016/21955.8457
13. Nielsen P, Larsen T, Skjøth F. Taxas de acidente vascular cerebral e eventos tromboembólicos na fibrilação atrial de acordo com diferentes limiares de tratamento de diretrizes: um estudo de coorte nacional. *Sci Rep*. 27410 (2016). doi: 10.1038/srep27410
14. Hirsh J, Poller L. The international normalized ratio. *Arch Intern Med*. 1994 Feb;154. doi: 10.1001/archinte.1994.00420030084008
15. Audit S, Soh YC, Yap CS, Khan TM, Neoh CF, Shaharuddin 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;8:1-9. doi: 10.3389/fphar.2017.00637
16. Mondul AM, Rodriguez C, Jacobs EJ, Calle EE. Age at natural menopause and cause-specific mortality. *Am J Epidemiol*. 2005;162(11):1089-97. doi: 10.1093/aje/kwi324
17. Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, Lip GYH. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: Nationwide retrospective cohort study. *BMJ*. 2012;344(7862):1-10. doi: 10.1136/bmj.e3522
18. Hay SI, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1260-344. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32335-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32335-3)
19. Muntner P, Carey RM, Gidding S, Jones DW, Taler SJ, Wright JT, Whelton PK. Potencial impacto populacional dos EUA da diretriz de hipertensão arterial ACC/AHA 2017. *Circulação*. 2018;137(2):109-18. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032582
20. UNITED NATIONS. Departamento of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Ageing [Internet]. 2013 [citado 2019 Oct 22];31-41. Disponível em: <http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2013.pdf>
21. Mertens BJ, Kwint HF, Belitser SV, van der Meer FJM, van Marum RJ, Bouvy ML. Effect of multidose drug dispensing on the time in therapeutic range in patients using vitamin-K antagonists: a randomized controlled trial. *J Thromb Haemost*. 2020;18(1):70-8. doi: 10.1111/jth.14625
22. Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili, F, Friberg, L, Frykman, V, Rosenqvist M. Triagem em massa para fibrilação atrial não tratada: o estudo STROKESTOP. *Circulation*. 2015;131(25):2176-84. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014343
23. Patel NJ, Deshmukh A, Pant S, Singh V, Patel N, Arora, S, Paydak H. Tendências contemporâneas de hospitalização por fibrilação atrial nos Estados Unidos, 2000 a 2010: implicações para o planejamento de saúde. *Circulation*. 2014;129(23):2371-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008201
24. Saxena R, Lewis S, Berge E, Sandercock PA, Koudstaal PJ. e International Stroke. Risco de morte precoce e acidente vascular cerebral recorrente e efeito da heparina em 3.169 pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico agudo e fibrilação atrial no International Stroke Trial. *Circulation*. 2001;32 (10):2333-7. doi: 10.1161/hs1001.097093

Submetido em: 21/12/2022

Aceito em: 07/07/2023