



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Felipe Nogueira

**Sistema computacional para o monitoramento da anticoagulação em
pacientes com Síndrome do Anticorpo Antifosfolípido: APSOnCloud**

Rio de Janeiro

2017

Felipe Nogueira

**Sistema computacional para o monitoramento da anticoagulação oral em pacientes com
Síndrome do Anticorpo Antifosfolípido: APSOnCloud**

Tese apresentada, como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas, da Universidade
do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Roger Abramino Levy

Coorientador: Prof. Dr. Flavio Victor Signorelli

Rio de Janeiro

2017

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

N778 Nogueira, Felipe.

Sistema computacional para o monitoramento da anticoagulação oral em pacientes com Síndrome do Anticorpo Antifosfolípido: APSOnCloud / Felipe Nogueira – 2017.

68 f.

Orientador: Roger Abramino Levy

Coorientador: Flavio Victor Signorelli

Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Síndrome Antifosfolípídica – Teses. 2. Anticoagulantes – Teses. 3. Vitamina K – Antagonistas & Inibidores. 4. Varfarina. 5. Coeficiente Internacional Normalizado. I. Levy, Roger Abramino. II. Signorelli, Roger Abramino. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616.831-005.6

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Felipe Nogueira

**Sistema computacional para o monitoramento da anticoagulação oral em pacientes com
Síndrome do Anticorpo Antifosfolípido: APSOnCloud**

Tese apresentada, como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas, da Universidade
do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 12 de janeiro de 2017.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Roger Abramino Levy (Orientador)

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Flavio Victor Signorelli (Coorientador)

Hospital Universitário Pedro Ernesto – UERJ

Prof. Dr. Luís Cristóvão de Moraes Sobrino Pôrto

Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof.^a Dra. Blanca Elena Rios Gomes Bica

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof.^a Dra. Mônica Hermida Cerqueira

Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti

Rio de Janeiro

2017

DEDICATÓRIA

Para meus orientadores.

Para meus pais.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. Dr. Roger Levy por essa oportunidade, apostando neste projeto interdisciplinar. Agradeço a ele e ao Prof. Dr. Flavio Signorelli pela orientação e dedicação na realização deste trabalho.

Meu eterno agradecimento aos meus orientadores, dois grandes médicos, pela oportunidade de aprender um pouco de Medicina com eles.

Além dos meus orientadores, outras pessoas me motivaram nessa minha busca pelo aprendizado da medicina. Muito obrigado, Adriano Arnóbio, Celso Sodré, Egon Daxbacher, Francisco Andrade, Guilherme de Jesus, Gustavo Balbi, Helce Ribeiro, Idanir Momezzo, Igor Brum, João Vaz, Marcelo Pacheco, Marco Dionísio, Rogério Rufino, Vinicius Domingues.

Agradeço aos meus pais, minha família, minha namorada, Juliana Frigeri, e aos amigos da While True/PUC, Mundi e M4U pelo incentivo e apoio. Para a amiga Sheila Porto, o meu agradecimento por me “reapresentar” ao Roger, fazendo o contato que deu início a este trabalho.

The truth is more magical - in the best and most exciting sense of the word - than any myth or made-up mystery or miracle. Science has its own magic: the magic of reality.

Richard Dawkins

RESUMO

NOGUEIRA, Felipe. **Sistema computacional para o monitoramento da anticoagulação em pacientes com Síndrome do Anticorpo Antifosfolípido: APSOnCloud**. 2017. 68 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

A Síndrome do Anticorpo Antifosfolípido (SAF) é uma doença autoimune caracterizada por trombozes e perdas gestacionais recorrentes com a presença de anticorpos antifosfolípidos. O principal tratamento para evitar a recorrência da trombose é a anticoagulação oral com um antagonista da vitamina K (AVK). Esse tratamento requer monitoramento freqüente, através de mensuração do TAP (tempo de atividade da protrombina) e cálculo do INR (*international normalized ratio*) com subseqüentes ajustes da dose. O monitoramento ambulatorial da anticoagulação tem suas limitações, tais como os pacientes esperarem diversas horas para a realização do exame e consulta em seguida para receber as recomendações necessárias. Para aperfeiçoar o ajuste da anticoagulação, empoderar pacientes e melhorar o relacionamento entre médico e paciente com SAF, desenvolvemos um *website*, chamado *APSOnCloud*, a fim de ajudar a monitorar esses pacientes. Para testá-lo, desde 2014, foram inseridos 23 pacientes com SAF que registraram 211 resultados de INR, dos quais 50,7% estavam dentro do alvo terapêutico. O tempo médio no alvo terapêutico utilizando o método de Rosendaal foi de 59,9%. O médico responsável demorou em média 6 horas para fazer as recomendações necessárias aos pacientes nos casos de INR fora do alvo. Nossa experiência monitorando a anticoagulação oral com AVK utilizando *APSOnCloud* sugere que os pacientes com SAF podem se beneficiar desse monitoramento pela *web*.

Palavras-chave: Síndrome do Anticorpo Antifosfolípido. Anticoagulação oral. Antagonista da vitamina K. Varfarina. INR. APSOnCloud.

ABSTRACT

NOGUEIRA, Felipe. **Web-based monitoring of oral anticoagulation in Antiphospholipid Syndrome Patients: APSOnCloud**. 2017. 68 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

Antiphospholipid Syndrome (APS) is an autoimmune disease characterized by recurrent thromboses and fetal losses with the presence of persistent antiphospholipid antibodies. The main treatment to prevent recurrent thrombotic events is, in addition to controlling traditional risk factors, the life-time oral anticoagulation with vitamin K antagonist (VKA). This requires frequent monitoring of the prothrombin time (PT) and calculation of the INR (*international normalized ratio*) with subsequent dosage adjustments. Outpatient anticoagulation monitoring has its limitations, such as patients spending long hours between the testing procedure and waiting for the results to be adjusted by the medical team. To optimize this adjustment, empower patients and to improve APS patient-doctor relationship, we developed a website to help monitor APS patients, called APSOnCloud. In order to test it, since 2014, we registered so-far 23 APS patients that have inserted 211 INR values, of which 50.7% were within therapeutic range. The mean time in therapeutic range using Rosendaal's method was 59.9%. It took in average 6 hours for the doctor in charge to adjust out of range values. Our preliminary experience in monitoring VKA oral anticoagulation on APSOnCloud suggests that APS patients might benefit from this web-based monitoring.

Keywords: Antiphospholipid Syndrome. Oral anticoagulation. Vitamin K antagonist. Warfarin. INR. APSOnCloud.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Tabela 1 –	Principais desfechos obtidos pelas revisões sistemáticas dos estudos de autoteste e autogerenciamento da anticoagulação.....	22
Tabela 2 –	Desfechos secundários obtidos pelas revisões sistemáticas dos estudos de autoteste e autogerenciamento da anticoagulação.....	24
Figura 1 –	Cadastro de paciente.....	32
Figura 2 –	Histórico do INR.....	33
Figura 3 –	Registro de INR.....	34
Figura 4 –	Questionário a ser preenchido quando INR registrado está fora do alvo.....	35
Figura 5 –	Algoritmo de sugestão de data utilizado pelo <i>APSONCloud</i>	36
Figura 6 –	Lista de Novos INRs.....	37
Figura 7 –	Corpo do e-mail enviado aos médicos participantes.....	38
Tabela 3 –	Resultados de INR registrado no sistema <i>APSONCloud</i> até 04 de outubro de 2016.....	40
Tabela 4 –	Relato de uso de medicações feito pelos pacientes quando INR estava fora do alvo.....	41
Tabela 5 –	Atual critério de classificação da Síndrome do Anticorpo Antifosfolípido	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	ácido acetilsalicílico
aCL	anticardiolipina
AG	autogerenciamento
anti β 2GPI	antibeta 2 glicoproteína I
aPL	anticorpos antifosfolipídicos
APS ACTION	Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trial & International Networking
APSONCloud	Antiphospholipid Syndrome on Cloud
AT	autoteste
AVE	acidente vascular encefálico
AVK	antagonista da vitamina K
ECR	ensaio clínico randomizado
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IgG	imunoglobulina da classe G
IgM	imunoglobulina da classe M
IIQ	intervalo inter-quartil
INR	international normalized ratio
ISI	international sensitivity index
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
LA	lúpus anticoagulante
LES	Lúpus Sistêmico Eritematoso
MNTAP	média geométrica normalizada do teste e atividade de protrombina
NOAC	non-vitamin K oral anticoagulants
POC	point of care
RAPS	Rivaroxaban on Antiphospholipid Syndrome
SAF	Síndrome do Anticorpo Antifosfolipídio
SMS	short message text
TAP	teste e atividade de protrombina
TTR	time in therapeutic range
TVP	trombose venosa profunda

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
/	Divisão
×	Multiplicação
β	Beta

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	12
1	OBJETIVOS	15
1.1	Objetivo Primário	15
1.2	Objetivo Secundário	15
2	REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1	Epidemiologia	16
2.2	Tratamento	17
3	MATERIAIS E MÉTODOS	27
3.1	Desenvolvimento do <i>APSONCloud</i>	27
3.2	Utilização do <i>APSONCloud</i>	30
4	RESULTADOS	32
4.1	Desenvolvimento do <i>APSONCloud</i>	32
4.2	Utilização do <i>APSONCloud</i>	39
5	DISCUSSÃO	42
	CONCLUSÃO	45
	APÊNDICE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	51
	ANEXO A – Critério clínico de classificação da SAF	53
	ANEXO B – Aprovação do Comitê de Ética	54
	ANEXO C – Artigo publicado - Thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome treated with rivaroxaban: a series of eight cases	57
	ANEXO D – Artigo publicado - Artigo publicado – Antiphospholipid Syndrome On Cloud (<i>APSONCloud</i>): web-based monitoring of oral anticoagulation	62

INTRODUÇÃO

A Síndrome do Anticorpo Antifosfolípido (SAF), descrita por Hughes e colaboradores em 1983, é uma doença autoimune caracterizada por trombozes recorrentes, arteriais ou venosas, e/ou perdas fetais recorrentes associadas a presença de anticorpos antifosfolípidos (aPL) [Hughes, 1983]. Tais anticorpos são detectados por testes imunológicos, como as imunoglobulinas G e M da anticardiolipina (aCL) e da anti-beta 2 glicoproteína I (anti β 2GPI), ou em provas de coagulação plasmática, como o anticoagulante lúpico (LA), detectados em pelo menos duas ocasiões com intervalo de 12 semanas [Ruiz-Irastorza *et al.*, 2010] [Miyakis *et al.*, 2006].

A SAF é a trombofilia adquirida mais frequente. Pode ocorrer sem doenças reumatológicas autoimunes concomitantes, sendo chamada de SAF primária ou isolada. Quando acompanhado dessas, principalmente com o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), é chamada de SAF secundária [Miyakis *et al.*, 2006]. Outras manifestações clínicas da SAF, mas que não fazem parte do critério clínico de classificação, incluem doença valvular cardíaca, nefropatia microtrombótica, trombocitopenia, livedo *reticularis*, alterações neurológicas como convulsão e coréia, além de trombozes superficiais [Abreu *et al.*, 2015].

O objetivo da terapia atual em pacientes com SAF é, principalmente, a prevenção secundária da trombose com a administração de anticoagulação oral com um antagonista da vitamina K (AVK) por longa duração [Ruiz-Irastorza *et al.*, 2010]. Estudos sugerem altas taxas de recorrência de trombozes, sendo a principal causa de morte em pacientes com SAF [Cervera *et al.*, 2015]. Por outro lado, se não for controlada adequadamente, a anticoagulação oral com AVK de longa duração está associada a uma incidência de hemorragia de 1% a 3% por ano [Lee & Crowther, 2011]. Além disso, medicações metabolizadas pela via do citocromo P450 e alimentos que contém vitamina K podem interferir no estado de coagulação de pacientes recebendo anticoagulação oral com AVK [Nutescu *et al.*, 2011]. Com isso, esses pacientes estão mais suscetíveis a trombozes, se estiverem com nível de anticoagulação abaixo do indicado, ou sangramentos, se o nível de anticoagulação estiver acima do indicado.

Por essas razões, a anticoagulação dos pacientes com SAF tem de ser monitorado constantemente através de exames de sangue periódicos. O nível da anticoagulação é controlado com o Tempo e Atividade de Protrombina (TAP). No entanto, quando era realizado por laboratórios diferentes, esse teste apresentava resultados variáveis, impossibilitando a comparação e o acompanhamento adequado do nível da anticoagulação.

Com objetivo de padronizar o TAP e contornar as limitações mencionadas, o INR (*international normalized ratio*) foi desenvolvido. Para obter o INR, cada fabricante calcula o ISI (*international sensitivity index*) de seus reagentes de tromboplastina, comparando os resultados de TAP de diferentes pacientes obtidos com o reagente com os resultados obtidos com uma preparação de tromboplastina de referência internacional desenvolvida pela Organização Mundial da Saúde. O INR é derivado do ISI através da fórmula $INR = (TAP \text{ do paciente} / MNTAP)^{ISI}$, onde MNTAP é a média geométrica do TAP de pelo menos 20 adultos de ambos os gêneros utilizando o mesmo reagente, coagulômetro e condições de teste [Poller, 2004]. Atualmente, quando o TAP é solicitado, os laboratórios já calculam o INR.

Para o controle da anticoagulação, cada paciente tem seu alvo terapêutico do INR determinado. Pacientes com SAF com trombose venosa tem indicação de manter o INR entre 2,0 e 3,0, enquanto é recomendado o INR entre 3,0 e 4,0 para os pacientes que tiveram trombose em leito arterial ou recorrência de trombose venosa com o INR na faixa 2,0 a 3,0 [Ruiz-Irastorza *et al.*, 2011].

Os pacientes com SAF em atendimento ambulatorial no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), assim como em outros serviços, têm consultas marcadas exclusivamente para o monitoramento do INR ou são encaminhados para centros dedicados ao monitoramento da anticoagulação. Nessas consultas, os pacientes apresentam para um dos médicos o resultado do último INR, normalmente realizado no laboratório do próprio hospital. Em função do valor do INR, a dose do AVK é ajustada, se necessário. O prazo para a próxima dosagem do INR é estipulado e uma nova visita é agendada.

O monitoramento do INR é necessário, conforme mencionado, para evitar complicações como hemorragias ou trombozes. No entanto, esse controle ambulatorial do INR possui algumas limitações. Por exemplo, os pacientes normalmente arcam com todas as despesas do transporte necessárias para a visita ao laboratório e ao ambulatório. Muitas vezes os pacientes realizam o exame pela manhã e ficam esperando pelo resultado e pela consulta médica em seguida para obterem as recomendações necessárias. Como consequência, é comum que os pacientes dediquem os dias das consultas exclusivamente para o monitoramento do INR, deixando de comparecer ao trabalho, à escola, ou mesmo cuidar das tarefas do lar. Outro agravante é que muitos pacientes tem limitações físicas pela sua doença por sequelas de eventos cerebrovasculares ou de trombozes venosas com úlceras que dificultam a deambulação, sendo um sacrifício a visita frequente para o controle da anticoagulação.

Uma das formas de contornar essas limitações é através de dispositivos portáteis (*point-of-care devices*), que dosam o INR em uma gota de sangue da ponta do dedo em um teste executado pelo próprio paciente. De acordo com uma revisão de estudos realizados, os dispositivos portáteis têm acurácia e precisão satisfatórias e, conseqüentemente, podem ser utilizados na prática clínica [Christensen & Larsen, 2012]. Dessa maneira, os pacientes minimizam a necessidade de ir até ao laboratório, já que podem realizar o INR no próprio ambulatório ou em suas residências, caso possuam um dispositivo portátil. Por outro lado, destaca-se que poucos pacientes com SAF do HUPE, ou outros serviços públicos em nosso meio, possuem dispositivos portáteis em virtude do seu alto custo e das fitas para teste.

Outra forma de minimizar as limitações do monitoramento ambulatorial do INR consiste na educação dos pacientes para que eles próprios realizem o ajuste da dose do AVK. Entretanto, esse cenário não é perfeito: o paciente precisa estar preparado para ajustar a dose adequadamente, já que um ajuste errado pode ter conseqüências graves. Além disso, esse cenário não elimina a necessidade da comunicação com o médico. Essa comunicação pode ser necessária, por exemplo, nos casos em que o INR esteja muito fora do alvo, ou em casos em que o paciente tenha dúvidas, como medicações que possam interferir na anticoagulação e, por isso, não saber como ajustar corretamente a dose do AVK.

Pelas razões apresentadas, é necessário aperfeiçoar a comunicação médico-paciente com SAF, com o intuito de minimizar as limitações do monitoramento ambulatorial do INR. Com essa finalidade, propõe-se neste trabalho o registro e monitoramento do INR pela *web*.

1 OBJETIVO

1.1 Objetivo primário

Desenvolver o sistema computacional chamado *APSONCloud (Antiphospholipid Syndrome On Cloud)* capaz de auxiliar o monitoramento da anticoagulação em pacientes com diagnóstico de SAF em terapia com AVK.

1.2 Objetivo secundário

Implantar o sistema *APSONCloud*, através do registro e monitoramento de pacientes com SAF. Acredita-se que este projeto, após seu desenvolvimento e implantação, melhorará o acompanhamento desses pacientes.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Epidemiologia

A trombose é o principal sintoma da SAF, podendo ocorrer em leito arterial, venoso e microvascular. Ocorrendo em aproximadamente 40% dos pacientes [Cervera *et al.*, 2015], a trombose venosa profunda (TVP) é a apresentação mais comum. Uma das possíveis consequências de TVP é a embolia pulmonar, que é fatal em 15% dos casos nos primeiros três meses após diagnóstico [Goldhaber *et al.*, 1999]. Especificamente no leito arterial, o sistema nervoso central é o mais afetado, usualmente na forma de acidente vascular encefálico (AVE) ou ataques isquêmicos transitórios, afetando respectivamente 19% e 11% dos pacientes [Cervera *et al.*, 2015].

Entre os aPL, o LA mostra-se o mais forte preditor de trombozes. Por exemplo, a presença desse anticorpo aumenta quarenta vezes o risco de AVE e cinco vezes o risco de infarto do miocárdio [Ruiz-Irastorza *et al.*, 2011]. Na população em geral, os aPL podem ser detectados em 1 de cada 5 pacientes que sofreram AVE, com menos de 50 anos de idade. Os aPL podem ser encontrados em até 5% das pessoas saudáveis, mas tendem a ser mais frequentes em indivíduos mais idosos ou portadores de doenças crônicas. Dessa forma, a presença isolada de aPL, sem manifestações clínicas, não é diagnóstico de SAF [Ruiz-Irastorza *et al.*, 2010].

Uma importante característica da SAF é a perda gestacional, que ocorre em aproximadamente metade das gravidezes [Cervera *et al.*, 2015]. Das mulheres com perdas gestacionais recorrentes, 10-15% são diagnosticadas com a síndrome [Ruiz-Irastorza *et al.*, 2010]. Outra manifestação obstétrica é pré-eclâmpsia/eclâmpsia, presente em 5% das gravidezes de pacientes com SAF [Cervera *et al.*, 2015]. Além disso, o LA também está fortemente associado com perdas gestacionais recorrentes após a 24^a semana de gestação. Já os anticorpos aCL também aumentam o risco de perdas gestacionais, porém em menor grau que o LA [Ruiz-Irastorza *et al.*, 2010]. Jesus e colaboradores revisaram a literatura de SAF obstétrica recentemente e ressaltaram que, apesar da melhora dos resultados gestacionais com o tratamento com heparina de baixo peso molecular e aspirina em baixa dose, eficaz em cerca de 80% dos casos, pacientes com SAF obstétrica possuem mais complicações perinatais do que a população controle [de Jesus *et al.*, 2014].

A SAF ainda pode desencadear trombocitopenia, uma manifestação bem frequente, já que acomete 30% dos pacientes [Cervera *et al.*, 2009]. Entre as manifestações dermatológicas, o livedo *reticularis* é o mais frequente, observado em 25% dos pacientes [Cervera *et al.*, 2009] [Francès *et al.*, 2005]. Abreu e coautores discutem a relevância das manifestações sugeridas para a revisão do critério de classificação atual. Os autores concluíram que a microangiopatia renal e a doença valvular cardíaca tem alta recomendação de serem incluídas em um próximo critério de classificação [Abreu *et al.*, 2015].

Finalmente, a SAF é chamada de *catastrófica*, quando causa múltiplas trombozes simultâneas com falência múltipla dos órgãos, apresentando mortalidade de aproximadamente 37% [Cervera *et al.*, 2014]. Felizmente, essa apresentação é rara, afetando menos de 1% dos pacientes com SAF [Cervera *et al.*, 2011].

2.2 Tratamento

A anticoagulação oral plena perene com um AVK, principalmente a varfarina, é o tratamento atual de escolha para SAF com manifestação trombótica. Frequentemente, a varfarina é utilizada em associação com o ácido acetil salicílico (AAS). Além disso, é fundamental controlar – se possível, evitar – outros fatores de risco para trombofilia, como tabagismo, hipertensão, dislipidemia, uso de estrógenos, obesidade, sedentarismo, para citar os principais [Ruiz-Iratorza *et al.*, 2010].

O TAP/INR é utilizado como controle da anticoagulação e deve estar dentro do alvo definido de acordo com as indicações para cada paciente. A flutuação do INR, devido à falta de orientação ao paciente, gera as maiores complicações provenientes da anticoagulação oral. Essas flutuações dos níveis de anticoagulação ocorrem principalmente pelas variações na ingestão de alimentos contendo vitamina K diariamente e também pelo uso concomitante de medicações capazes de interferir com a via do citocromo P450 [Nutescu *et al.*, 2011]. O ideal é, ao introduzir-se uma nova medicação, saber seu perfil de interação com a anticoagulação oral e diminuir o intervalo de tempo da realização do exame de TAP.

Para os pacientes com SAF comprovada e evento trombótico no leito venoso, recomenda-se o alvo terapêutico com INR entre 2,0 e 3,0. Já para pacientes com histórico de trombose arterial ou venosa recorrente é recomendado o INR entre 3,0 e 4,0 ou INR entre 2,0 e 3,0, quando a terapia está associada com AAS [Poller, 2004][Ruiz-Iratorza *et al.*, 2011].

Para minimizar sangramentos ou hematomas, os pacientes anticoagulados devem evitar esportes de impacto, injeções intramusculares e devem ser orientados frente a condutas que devem ser tomadas para realização de procedimentos invasivos e cirúrgicos. Através de palestras e planilhas de controle, a equipe de saúde deve buscar fornecer ferramentas para orientação dos pacientes sobre instruções, riscos, benefícios e indicações de anticoagulação. Deve haver a orientação de que, se surgirem sangramentos espontâneos, como equimoses ou sangramentos gengivais, o paciente deve buscar auxílio médico. O acompanhamento rigoroso dos níveis da anticoagulação é de extrema importância a fim de evitar as complicações trombóticas (se INR estiver abaixo do alvo) ou hemorrágicas (se INR estiver muito acima do alvo).

Cabe mencionar que a anticoagulação oral com AVK é teratogênica. Seu uso é contraindicado em pacientes grávidas, principalmente entre a 6^a e 9^a semana da gravidez, devido a altos riscos de má formação fetal [de Jesus *et al.*, 2012]. Assim, para grávidas com SAF, o tratamento de escolha é a combinação de heparina de baixo peso molecular em associação com AAS em baixa dose. Esse tratamento reduz a perda gestacional em 54% [Empson *et al.*, 2005].

Pacientes com SAF em uso de anticoagulação oral com AVK são frequentemente submetidos a exames de sangue para a dosagem o INR e, com isso, a verificação dos seus níveis de anticoagulação. Caso o INR esteja fora do alvo estipulado, a dose da anticoagulação é ajustada pelo médico. Além disso, outros fatores de risco de trombose devem ser minimizados e os pacientes precisam estar cientes da interferência da dieta e outras medicações com o efeito anticoagulante do AVK utilizado. Há outras dificuldades em relação ao tratamento da SAF. Por exemplo, se o paciente tem uma diarreia, a alteração da flora intestinal (que secreta vitamina K) pode modificar o INR. Além disso, médicos sem conhecimento das interações podem prescrever tratamentos que interferem com AVK, ou até mesmo sugerir a interrupção da medicação sem justificativa [Levy & Signorelli, 2014].

Devido a essas e outras dificuldades em relação ao tratamento da SAF com AVK, estabelecer uma relação médico-paciente com empatia é essencial. Para uma melhor abordagem da relação, o primeiro passo é identificar os mitos, medos e crenças dos pacientes que podem interferir com a adesão ao tratamento. Isso permite subsequentes explicações focadas nas questões particulares de cada paciente, com o objetivo de aumentar a adesão ao tratamento. É importante educar os pacientes para que eles entendam que a interrupção do tratamento com AVK sem justificativa pode ter consequências sérias [Levy & Signorelli, 2014]. Cabe ressaltar que as principais causas de mortalidade em grupo de 1000 pacientes

européus com SAF foram trombozes graves (AVE, infarto agudo do miocárdio, embolia pulmonar e SAF catastrófica), que totalizaram mais de um terço das mortes [Cervera *et al.*, 2015].

Para contornar as mencionadas limitações dos AVK, uma nova geração de anticoagulantes orais, inibidores diretos do factor Xa (como rivaroxabana) ou da trombina, (como dabigatrana), foi desenvolvida. Esses medicamentos não interagem com a dieta, apresentam menos interações medicamentosas e, como possuem efeito anticoagulante previsível, a mesma dose diária é usada sempre e não exigem o monitoramento dos níveis de anticoagulação [Nutescu *et al.*, 2011] [Chighizola *et al.*, 2014].

A indicação do uso dos anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K (*non-vitamin K oral anticoagulants* – NOAC) já está aprovada em diferentes grupos de pacientes que precisam de anticoagulação por longos períodos, como fibrilação atrial não valvar [Miller *et al.*, 2012] e prevenção de tromboembolismo venoso após cirurgia para colocação de prótese de quadril [van der Hulle *et al.*, 2014]. Em relação à SAF, no entanto, ainda não há ensaios clínicos controlados comprovando sua eficácia e segurança. Além disso, os resultados dos estudos existentes com outros grupos de pacientes não são generalizáveis para pacientes com SAF [Erkan *et al.*, 2014]. Isso pode mudar em breve, já que três estudos com os novos anticoagulantes em pacientes com SAF e eventos venosos estão em execução [Chighizola *et al.*, 2014]. Por exemplo, o estudo RAPS (*Rivaroxaban in Antiphospholipid Syndrome*) teve o objetivo de comparar a eficácia do rivaroxabana com a varfarina em 116 pacientes com um episódio único de SAF venosa, com ou sem LES associado, e com INR no alvo terapêutico de 2,5. O principal desfecho foi a mudança no percentual do potencial endógeno da trombina (*endogenous thrombin potential*). A rivaroxabana não atingiu o limite da não-inferioridade, apesar de não ter aumentado o risco trombótico [Cohen *et al.*, 2016].

Além da eficácia dos NOAC não estar estabelecida na SAF, diversos estudos relatam trombozes e outras complicações em pacientes com SAF durante a terapia com os novos anticoagulantes. Alguns pacientes com SAF do serviço de reumatologia do HUPE apresentaram recorrência da trombose no uso de rivaroxabana. Nós publicamos uma série de oito casos junto com uma revisão da literatura, sugerindo que pacientes com SAF com trombose arterial ou tripla positividade constituem um grupo de alto risco que está menos protegido ao usarem rivaroxabana [Signorelli & Nogueira *et al.*, 2016][Anexo C]. Pelas razões apresentadas, a utilização dos novos anticoagulantes orais ainda não é recomendada na SAF [Signorelli & Nogueira *et al.*, 2016]; seu uso está restrito em casos específicos, como pacientes com alergia ou intolerância a AVK [Erkan *et al.*, 2014].

Uma forma de contornar algumas das dificuldades com o tratamento com AVK é o próprio paciente controlar seu nível de anticoagulação. Isso é chamado na literatura de autoteste (*self-testing* ou *self-monitoring*). Para tanto, o paciente mede o valor do seu INR através de um dispositivo portátil (*point-of-care device*). Após obter o valor do INR, o paciente entra em contato com o médico ou a clínica responsável pelo acompanhamento do seu tratamento para receber orientações em relação à dose do anticoagulante [Heneghan *et al.*, 2012]. Dessa maneira, os pacientes evitam os transtornos envolvidos com as visitas até o laboratório e até o consultório ou clínica médica, além de possibilitar a realização de testes mais frequentes.

Quando o paciente realiza o teste do TAP e também ajusta a sua dose do AVK, a estratégia é normalmente chamada de autogerenciamento (*self-management*) [Heneghan *et al.*, 2012]. A vantagem do autogerenciamento é que o paciente não precisa esperar a resposta da clínica ou do médico para ajustar a dose. Por outro lado, o paciente precisa estar preparado para ajustar a dose adequadamente, já que um ajuste errado pode ter consequências graves [Christensen, 2011].

As estratégias de autoteste e autogerenciamento para pacientes em anticoagulação oral não são temas recentes na literatura. De acordo com Christensen, o primeiro artigo sobre autogerenciamento foi publicado em 1974 [Christensen, 2011]. Nesse estudo, Erdman e colaboradores treinaram seus pacientes com válvulas cardíacas mecânicas a controlarem a anticoagulação oral através de um exame de TAP realizado por um laboratório [Erdman *et al.*, 1974]. Já em 1989, White e coautores realizaram um pequeno estudo controlado e prospectivo para avaliar a eficácia e acurácia do próprio paciente monitorar o TAP (tempo de atividade da protrombina) em casa através de um dispositivo portátil [White *et al.*, 1989]. Segundo os autores, os pacientes que realizaram o monitoramento em casa obtiveram melhor controle da anticoagulação do que aqueles pacientes que receberam o tratamento convencional (teste e controle da dose realizado por uma clínica de anticoagulação). Dez anos depois, em 1999, alguns estudos já mostravam o valor do autoteste e começavam a aparecer evidências preliminares para a relevância do autogerenciamento [Ansel, 1999].

Com o objetivo de comparar autoteste ou autogerenciamento (grupo intervenção) com a terapia convencional (grupo controle), os principais desfechos utilizados por ensaios randomizados foram eventos tromboembólicos, mortalidade geral e hemorragias. Alguns desses estudos também levaram em consideração o controle da anticoagulação. Poucos estudos ainda analisaram o impacto das estratégias de autoteste e autogerenciamento na qualidade de vida dos pacientes. Esses desfechos foram combinados em revisões sistemáticas,

que, com isso, possibilitam uma avaliação mais abrangente da eficácia segurança de autoteste e autogerenciamento em pacientes em anticoagulação oral. Por essa razão, para apresentar os resultados da eficácia de autoteste e autogerenciamento, serão discutidas apenas as revisões sistemáticas, exceto para trabalhos que mereçam destaque a parte.

Todas as revisões mostraram uma redução no número de eventos tromboembólicos no grupo de pacientes realizando autoteste ou autogerenciamento, como pode ser observado na Tabela 1.

Com exceção de dois estudos [Health Quality Ontario, 2009] e [Heneghan *et al.*, 2012], que não detectaram nenhuma diferença, as demais revisões sistemáticas mostraram menor taxa de mortalidade nos pacientes realizando autoteste ou autogerenciamento.

Em relação a eventos hemorrágicos, os resultados são menos favoráveis para autoteste ou autogerenciamento, já que apenas três revisões mostraram um número menor de eventos hemorrágicos em pacientes que adotaram tais estratégias [Douketis & Singh, 2006] [Christensen *et al.*, 2007]; [Garcia-Alamino *et al.*, 2010]. Além disso, ressalta-se que o estudo de Christensen e coautores combinou os desfechos hemorragia e eventos tromboembólicos, mostrando redução apenas dessa combinação e não da taxa de hemorragia isoladamente [Christensen *et al.*, 2007], podendo representar um viés. Garcia-Alamino e colaboradores reportaram redução de hemorragias nos pacientes que realizaram apenas o autoteste; ou seja, para pacientes realizando autogerenciamento, a taxa de hemorragia foi igual à taxa de hemorragia de pacientes recebendo a terapia convencional [Garcia-Alamino *et al.*, 2010].

Analisando desfechos secundários, o controle de anticoagulação foi medido pelo percentual do tempo em que os INRs permaneceram dentro do alvo (*time in therapeutic range* - TTR) ou pelo percentual de INRs dentro do alvo. Os estudos [Wells *et al.*, 2007], [Christensen *et al.*, 2007] e [Health Quality Ontario, 2009] mostraram que o grupo intervenção teve um melhor controle da coagulação, com maior TTR. Por outro lado, [Bloomfield *et al.*, 2011] – a revisão com maior número de estudos (22) e pacientes (8413) – não encontrou diferença nenhuma entre os grupos. Garcia-Alamino e coautores apenas mencionaram que doze estudos descreveram um maior percentual de valores de INR dentro do alvo para o grupo autoteste/autogerenciamento [Garcia-Alamino *et al.*, 2010]. De forma similar, a meta-análise [Xu *et al.*, 2012], realizada apenas com estudos com pacientes com válvulas cardíacas mecânicas, descreveu que todos os ensaios incluídos (cinco) reportaram que o grupo intervenção obteve maior número de valores de INR dentro do alvo em comparação com o grupo em terapia convencional.

O último desfecho a ser abordado é a qualidade de vida. Um dos problemas entre os estudos é que a forma de medir esse desfecho foi diferente. Justamente por isso que nenhuma revisão relatou o resultado combinado para qualidade de vida, como pode ser observado na Tabela 2. Apesar disso, a maioria das revisões encontrou efeitos benéficos de autoteste e autogerenciamento na qualidade de vida e satisfação dos pacientes que adotaram essa modalidade de tratamento.

Siebenhofer e coautores, combinando os dados obtidos pelas revisões sistemáticas discutidas anteriormente, mostraram que os pacientes que realizam autoteste e autogerenciamento reduziram os riscos de eventos tromboóticos entre 41% e 50% e de mortalidade entre 25% e 52% [Siebenhofer *et al.*, 2014].

Os resultados dos desfechos principais apresentados em cada revisão estão detalhados na Tabela 1. Já os desfechos secundários estão detalhados na Tabela 2.

Tabela 1 - Principais desfechos obtidos pelas revisões sistemáticas dos estudos de autoteste e autogerenciamento da anticoagulação

Referência	Estudos utilizados	Eventos tromboembólicos	Hemorragia	Mortalidade
Douketis & Singh, 2006	14 ECR	Redução	Redução	Redução
Connock <i>et al.</i> , 2007	16 ECR 8 não-ECR	Redução	Sem diferença	Redução
Wells <i>et al.</i> , 2007	16 ECR	Redução	Sem diferença	Redução
Christensen <i>et al.</i> , 2007	10 ECR	Redução em complicações graves		
Health Quality Ontario, 2009	17 ECR	Redução	Sem diferença	Sem diferença
Garcia-Alamino <i>et al.</i> , 2010	18 ECR	Redução	Redução (AT) Sem diferença (AG)	Redução
Bloomfield <i>et al.</i> , 2011	22 ECR	Redução	Sem diferença	Redução
Heneghan <i>et al.</i> , 2012	11 ECR	Redução	Sem diferença	Sem diferença
Xu <i>et al.</i> , 2012	5 ECR	Redução	Sem diferença	Redução
Siebenhofer <i>et al.</i> , 2014	8 Revisões sistemáticas	Redução em todas as revisões	Sem diferença	Redução em 6 revisões

Sharma <i>et al.</i> , 2015	26 ECR	Redução	Sem diferença	Sem diferença
-----------------------------	--------	---------	---------------	---------------

Legenda: ECR, ensaios clínicos randomizados; AT, autoteste; AG, autogerenciamento.

Tabela 2 – Desfechos secundários pelas revisões sistemáticas dos estudos de autoteste e autogerenciamento da anticoagulação

Referência	Estudos	Controle da anticoagulação	Qualidade de vida
Connock <i>et al.</i> , 2007	16 ECR 8 non-ERC	Sem comentários	Melhora (4 de 6 estudos)
Wells <i>et al.</i> , 2007	16 ECR	Melhora	Melhora (5 estudos)
Christensen <i>et al.</i> , 2007	10 ECR	Melhora	Sem comentários
Health Quality Ontario, 2009	16 ECR	Melhora	Melhora
Garcia-Alamino <i>et al.</i> , 2010	18 ECR	Melhora (12 estudos)	Sem comentários
Bloomfield <i>et al.</i> , 2011	22 ECR	Sem diferença	Melhora (8 de 11 estudos)
Xu <i>et al.</i> , 2012	5 ECR	Melhora	Sem comentários

Legenda: ECR, Ensaio clínico randomizado.

Ainda em relação ao autoteste e autogerenciamento, cabe destacar alguns estudos que buscam utilizar a tecnologia não apenas na realização do INR através de dispositivos portáteis, como também para auxiliar os pacientes no controle da anticoagulação.

Ferreira e coautores analisaram a eficácia e segurança da tele monitorização de INR em 453 pacientes. Nesse estudo, o exame INR poderia ser realizado tanto através de dispositivos portáteis ou em laboratórios. Já a comunicação entre pacientes e profissionais de saúde foi feita através de mensagens de celular. Ou seja, de posse do valor do INR, os pacientes enviavam o valor do INR e obtinham a resposta através de mensagens SMS. Na resposta, os pacientes eram instruídos a manterem ou ajustarem a dose da anticoagulação, assim como a data da próxima avaliação. Além disso, sempre que necessário, o paciente poderia solicitar ajuda através de um código específico e, com isso, o paciente seria contatado diretamente por telefone [Ferreira *et al.*, 2012].

Ryan e coautores avaliaram o desempenho de um sistema especialista em ajustar a anticoagulação dos pacientes. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: grupo do sistema e o grupo da terapia convencional, com a anticoagulação controlada pela clínica. Os pacientes foram alocados no grupo randomizado por seis meses. Ao fim desse período, os pacientes foram trocados para o grupo diferente do qual eles haviam sido alocados inicialmente. No grupo do sistema, os pacientes informavam o INR, obtido através do uso de

dispositivos portáteis, e outras informações em um site na Internet. Com essas informações, o próprio sistema do site era responsável por calcular a nova dose e a data em que o próximo INR deveria ser coletado. O principal desfecho a ser comparado nos dois grupos foi o TTR, que foi superior no grupo de pacientes que utilizaram sistema [Ryan *et al.*, 2009].

Justamente por utilizar um sistema de controle de anticoagulação pela Internet, o estudo [Ryan *et al.*, 2009] é bastante relevante. Por essa razão, outros detalhes da metodologia precisam ser discutidos. Por exemplo, o sistema só realizou o ajuste da dose anticoagulação nos casos em que o INR estava apenas ligeiramente fora do alvo. Nos casos extremos, o sistema recomendou ou um aumento na dose da anticoagulação, para INR menores que 1,5, ou a suspensão anticoagulação, em casos de INR maior que 5,0. O sistema também solicitou, para esses casos extremos, ao paciente para entrar no sistema posteriormente no mesmo dia com intuito de receber mais informações. Essas informações adicionais eram registradas no sistema por um farmacêutico pesquisador, que discutia todos os casos extremos com um hematologista. O farmacêutico entrava no sistema pelo menos uma vez ao dia para revisar os problemas dos pacientes. O sistema exibia os problemas dos pacientes, para a revisão do farmacêutico, ordenados de acordo com uma escala de prioridade. Os pacientes que não registraram o INR no dia estipulado ou aqueles que não entraram no sistema como determinado eram contatados pelo telefone no mesmo dia. Todos os ajustes de dose gerados pelo sistema eram revisados e modificados se necessário pelo farmacêutico.

Com mais de 125.000 pacientes e 6 milhões de registros de INR, o AuriculA é provavelmente o maior sistema computadorizado de apoio à dosagem de varfarina. Além disso, o AuriculA é o registro de qualidade nacional na Suécia. Tudo que é feito no sistema de dosagem é armazenado no registro de qualidade e pode ser processado como dados. Os registros no AuriculA começaram em 2006 e até 2015 cobriam aproximadamente 50% dos pacientes tratados com varfarina na Suécia [Sandén *et al.*, 2016].

O AuriculA utiliza um algoritmo para auxiliar na dosagem da varfarina. Para o sistema sugerir uma dosagem, certos critérios precisam ser atendidos: o INR precisa ser feito na hora agendada, o paciente precisa ter o alvo terapêutico entre 2-3, e que o INR atual não seja muito divergente dos anteriores. Quando esses critérios não são atendidos, o sistema sugere que a dosagem seja feita manualmente. Quando os critérios são atendidos, o sistema recomenda um aumento ou diminuição percentual da dose anterior em 0% (mesma dose), 5%, 10% ou 15% [Grzymala-Lubanski *et al.*, 2013].

Uma vez sugerida pelo sistema, a dosagem automática pode ser aceita ou manualmente modificada. Apenas médicos e enfermeiros treinados podem alterar a dose

sugerida. As doses sugeridas pelo sistema e aceitas pela equipe médica foram comparadas com as doses modificadas manualmente. O período da comparação foi entre 2006 e 2011, abrangendo mais de 700 mil resultados de INR de 53.000 pacientes. Os principais desfechos comparados foram o percentual de registros de INR dentro do alvo e a taxa de erro, ou seja, o quanto os resultados de INR estavam distantes de 2,5. A dosagem automática teve um melhor desempenho, com mais registros no alvo e menor erro médio [Grzymala-Lubanski *et al.*, 2013].

3 MATERIAIS E MÉTODOS

A equipe do trabalho consistiu em um analista de sistemas, responsável por todo desenvolvimento do sistema, cujos orientadores são dois médicos do serviço de reumatologia do HUPE, experientes no atendimento de pacientes com SAF. As funcionalidades necessárias ao sistema foram identificadas através da experiência dos médicos participantes em atender pacientes com SAF.

3.1 Desenvolvimento do *APSONCloud*

Acreditamos que, para aperfeiçoar a relação médico-paciente, tanto os médicos quanto os pacientes precisam estar registrados e fazendo o uso do sistema. Por essa razão, era necessário que o sistema estivesse disponível a todo o momento. Com isso, o sistema consistiria em um *website* podendo ser acessado de qualquer dispositivo com acesso à Internet, como computadores pessoais, *tablets* ou *smartphones*.

Com intuito de identificar cada sequência de ações que o site deveria fazer nas suas funcionalidades básicas, foram utilizadas descrições de casos de uso.

A descrição de casos de uso é uma forma de especificar as funcionalidades de um sistema, onde cada caso de uso diz respeito a uma única funcionalidade do sistema. A descrição de um caso de uso é a sequência de eventos ou roteiro principal, que consiste nas ações do usuário do sistema (normalmente chamado de ator) e do sistema que ocorrem em uma funcionalidade. Em alguns casos de uso, é necessário descrever uma sequência de eventos alternativa (ou extensões), que ocorrem quando uma ou mais condições são satisfeitas [Sommerville, 2003].

Cada caso de uso pode ter uma ou mais pré-condições, que são as condições que precisam ser satisfeitas para tal funcionalidade ser executada. Por exemplo, para um paciente acessar o sistema e informar o seu último INR, ele precisa estar logado no sistema. Então, o login do paciente é uma pré-condição do caso de uso “Informar novo INR”. Finalmente, todo caso de uso tem pelo menos uma pós-condição, que é o resultado obtido com a execução da funcionalidade. No exemplo do novo INR, a pós-condição é o valor do INR armazenado pelo sistema.

A descrição de casos de uso é uma maneira detalhada de descrever as funcionalidades um sistema, porém não é técnica, permitindo profissionais de qualquer especialidade entender o funcionamento do sistema. Por essa razão, segue a descrição dos casos de uso de cada uma das funcionalidades já desenvolvidas, com objetivo de que cada funcionalidade possa ser criticada e melhorada.

1) Cadastrar Paciente

Ator principal: Participante do estudo

Pré-condição: Participante já cadastrado no sistema

Pós-condição: Paciente cadastrado.

Roteiro Principal:

1. Participante do estudo acessa o site
2. Participante acessa a funcionalidade de cadastro de pacientes
3. Sistema exibe formulário de cadastro de pacientes
4. Médico informa os dados cadastrais necessários: nome, e-mail, senha, alvo do INR e foto para identificação.
5. Sistema valida as informações do Paciente
6. Sistema exibe na tela que o cadastro foi realizado com sucesso.

Extensões:

- 5a. Dados inválidos (exemplo: e-mail já cadastrado)
Sistema sinaliza o erro e rejeita a entrada

2) Fazer login no sistema

Ator principal: Usuário (Paciente ou Médico/Pesquisador HUPE)

Pré-condição: Usuário cadastrado

Pós-condição: Usuário “logado” no sistema.

Roteiro Principal:

1. Usuário acessa o sistema
2. Sistema exibe tela de login
3. Usuário informa os dados para o login: e-mail e senha
4. Sistema autentica o usuário
5. Sistema exibe a tela inicial.

Extensões:

4a. Informações inválidas: usuário digitou algum dado errado
Sistema informa que e-mail ou senha foram digitados errados
Retorna ao passo 3.

3) Registrar novo INR

Ator principal: Paciente

Pré-condição: Paciente logado no sistema (caso de uso 2).

Pós-condição: Resultado do INR registrado no sistema.

Roteiro Principal:

1. Usuário clica no botão “Novo INR”
2. Sistema exibe um formulário para o preenchimento dos seguintes dados: valor do INR, data de realização do exame e dose diária de varfarina dos últimos sete dias
3. Usuário digita as informações requeridas e clica no botão “Enviar”
4. Usuário registra as informações.
5. Sistema verifica que INR está dentro do alvo terapêutico do paciente
6. Sistema informa que INR está no alvo e sugere a data de realização do próximo INR.
7. Usuário clica em “ok” para confirmar que leu as informações.
8. Sistema envia e-mail para os participantes do estudo com as informações registradas junto com as informações do paciente (nome, e-mail, foto e alvo do INR)

Extensões:

5a. INR está fora do alvo terapêutico do paciente.

1. Sistema abre questionário
2. Usuário responde o questionário
3. Usuário clica enviar.
4. Sistema registra as informações
5. Sistema informa que INR está fora do alvo e sugere a data de realização do próximo INR.
6. Sistema envia e-mail para os participantes do estudo com as informações registradas junto com as informações do paciente (nome, e-mail, foto e alvo do INR)

3.2 Utilização do *APSONCloud*

Os pacientes seriam registrados no sistema *APSONCloud* pelos médicos ou pesquisadores participantes do estudo. Para que o cadastro seja o mais rápido possível, os pacientes são registrados com poucas informações obrigatórias: nome, e-mail para contato, uma foto de rosto do paciente para sua rápida identificação e o alvo do INR. Uma vez cadastrados, os pacientes deveriam poder entrar no sistema e informar o resultado do último INR junto com a dose administrada de varfarina. O site fornece algumas informações básicas e procedimentos de acordo com o resultado do INR e o alvo terapêutico do paciente. Por exemplo, era desejado que o paciente respondesse um questionário caso seu INR estivesse fora do alvo. Quando o paciente registra essas informações, o sistema deveria sugerir a data do próximo teste. Mais importante, o sistema *APSONCloud* deve enviar essas informações junto com as informações de contato do paciente para o e-mail do médico responsável pelos ajustes.

Com as funcionalidades básicas (registro de paciente, médico e INR, e visualização do histórico de INR) desenvolvidas e prontas para o uso, convidamos uma série de pacientes a usarem o sistema e, de acordo com a dificuldade deles, aperfeiçoá-lo. Utilizamos o seguinte critério de inclusão. Todos os pacientes selecionados foram diagnosticados utilizando o atual critério de classificação de SAF [Miyakis *et al.*, 2006] exibido no Anexo A. Todos os pacientes precisam ter acesso a internet e habilidades básicas de informática para utilizarem o sistema *APSONCloud*. Uma fotografia para a identificação visual do paciente no sistema foi tirada pelos participantes do estudo ou enviada pelo paciente.

Foram adotados os seguintes critérios de exclusão: i) pacientes que não estão em uso de varfarina/AVKs (por exemplo grávidas), ii) pacientes com déficit cognitivo ou visual; iii) pacientes menores de idade; iv) pacientes que se recusaram a participar do estudo e/ou assinar o Termo Consentimento Livre e Esclarecido (no Apêndice A).

Os pacientes foram registrados no sistema *APSONCloud* entre março de 2014 e setembro de 2016. Todos os pacientes eram do serviço ambulatorial de reumatologia do HUPE ou da prática privada dos médicos participantes.

Os resultados de INR foram registrados entre 21 de março de 2014 e 04 outubro de 2016. Os testes de INR poderiam ser feitos utilizando dispositivos portáteis ou em qualquer laboratório a escolha do paciente. Os pacientes do serviço de reumatologia do HUPE puderam usar o laboratório central do hospital.

O TTR (tempo no alvo terapêutico) foi calculado para cada paciente utilizando o método de Roseendal [Rosendaal *et al.*, 1993]. Nesse método, é atribuído um valor de INR para cada dia entre dois resultados consecutivos, assumindo que o INR varia *linearmente*. O TTR é o percentual de tempo que o paciente tem resultados de INR dentro do alvo terapêutico.

Finalmente, este estudo foi aprovado pelo comitê ética do HUPE/UERJ (CAAE 03044513.0.0000.5259 – Anexo B) e foi financiado pela FAPERJ (E26/111.806/2012).

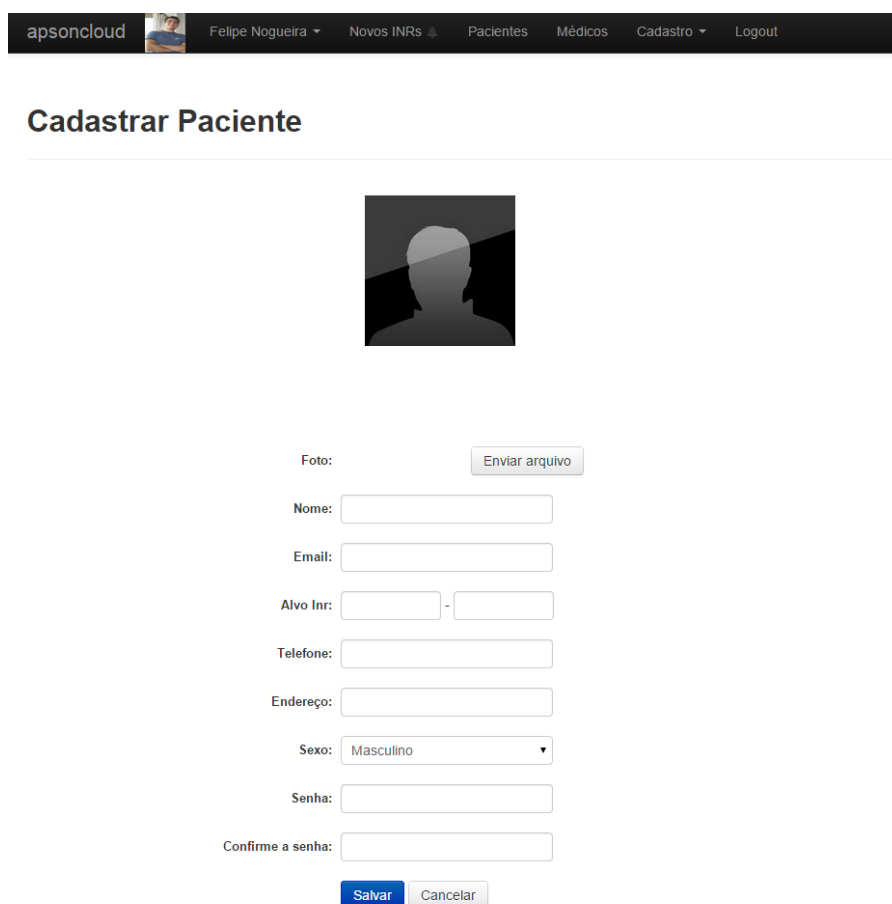
4 RESULTADOS

O primeiro objetivo deste trabalho foi atingido com o desenvolvimento do sistema *APSONCloud* sem dificuldades. É importante ressaltar que o sistema consiste de um *website* disponível na Internet.

4.1 Desenvolvimento do *APSONCloud*

Pacientes serão cadastrados com as seguintes informações: foto, nome, e-mail, alvo do INR, sexo e senha. Conforme mostrado na Figura 1, outras informações como telefone e endereço também podem ser cadastradas.

Figura 1 – Cadastro de paciente



The screenshot shows the user interface for registering a patient. At the top, there is a navigation bar with the logo 'apsoncloud', a user profile for 'Felipe Nogueira', and menu items for 'Novos INRs', 'Pacientes', 'Médicos', 'Cadastro', and 'Logout'. Below the navigation bar, the page title is 'Cadastrar Paciente'. The main content area features a large placeholder for a patient's photo, represented by a silhouette. Below the photo placeholder, there is a form with the following fields and controls:

- Foto:** A label followed by a button labeled 'Enviar arquivo'.
- Nome:** A text input field.
- Email:** A text input field.
- Alvo Inr:** Two text input fields separated by a hyphen.
- Telefone:** A text input field.
- Endereço:** A text input field.
- Sexo:** A dropdown menu currently showing 'Masculino'.
- Senha:** A text input field.
- Confirme a senha:** A text input field.

At the bottom of the form, there are two buttons: 'Salvar' (highlighted in blue) and 'Cancelar'.

Uma vez cadastrados, os pacientes devem entrar no sistema utilizando o e-mail e senha informados no cadastro. No sistema, os pacientes podem, até o momento, utilizar duas

funcionalidades: informar o valor de um novo INR e acessar o histórico de INR previamente informados (ilustrado na Figura 2).

Figura 2 – Histórico do INR



O cadastro de um novo INR funciona da seguinte maneira. O valor do INR deve ser informado junto com a data do exame e a dose de varfarina tomada diariamente nos últimos sete dias, conforme ilustra a Figura 3. Se a data do exame não for preenchida pelo usuário, o sistema adota a data corrente como a data do exame. Após o envio dessas informações, caso INR registrado estiver no alvo terapêutico definido no momento do cadastro do paciente, o sistema apenas exibe uma mensagem que o INR encontra-se no alvo e sugere a data da realização do próximo INR.

Figura 3 – Registro de INR

Paciente: John Doe
Hospital: HUPE
Alvo INR: 2.0-3.0
Último INR: 4.8 (12/03/2016)

INR Outros Exames Perfil Perfil SAF

Valor INR:

data INR:

Qual a dose (em miligramas) da varfarina (marevan) você toma?

Dose de varfarina do Domingo:

Dose de varfarina da Segunda-Feira:

Dose de varfarina da Terça-Feira:

Dose de varfarina da Quarta-Feira:

Dose de varfarina da Quinta-Feira:

Dose de varfarina da Sexta-Feira:

Dose de varfarina do Sábado:

Se o INR informado estiver fora do alvo terapêutico do paciente, o paciente deve responder um pequeno questionário: se fez modificação na dieta, se ele apresentou algum sangramento e se ele tomou algum medicamento não prescrito pelos médicos. Para responder essa última pergunta, o sistema exibe uma lista com diversos medicamentos que interferem com INR, aceitando também a digitação de uma medicação não presente na lista. A lista exibida é a seguinte: AAS, ácido valpróico, amlodipina, azatioprina, diclofenaco, carbamazepina, clopidogrel, cimetidina, ciprofloxacino, citalopram, fluconazol, fluoxetina, hidroxicloroquina, metotrexato, metronidazol, naratriptano, omeprazol, paracetamol, prednisona, rifampicina, sinvastatina, sumatriptano. A Figura 4 ilustra o questionário a ser preenchido quando INR registrado está fora do alvo.

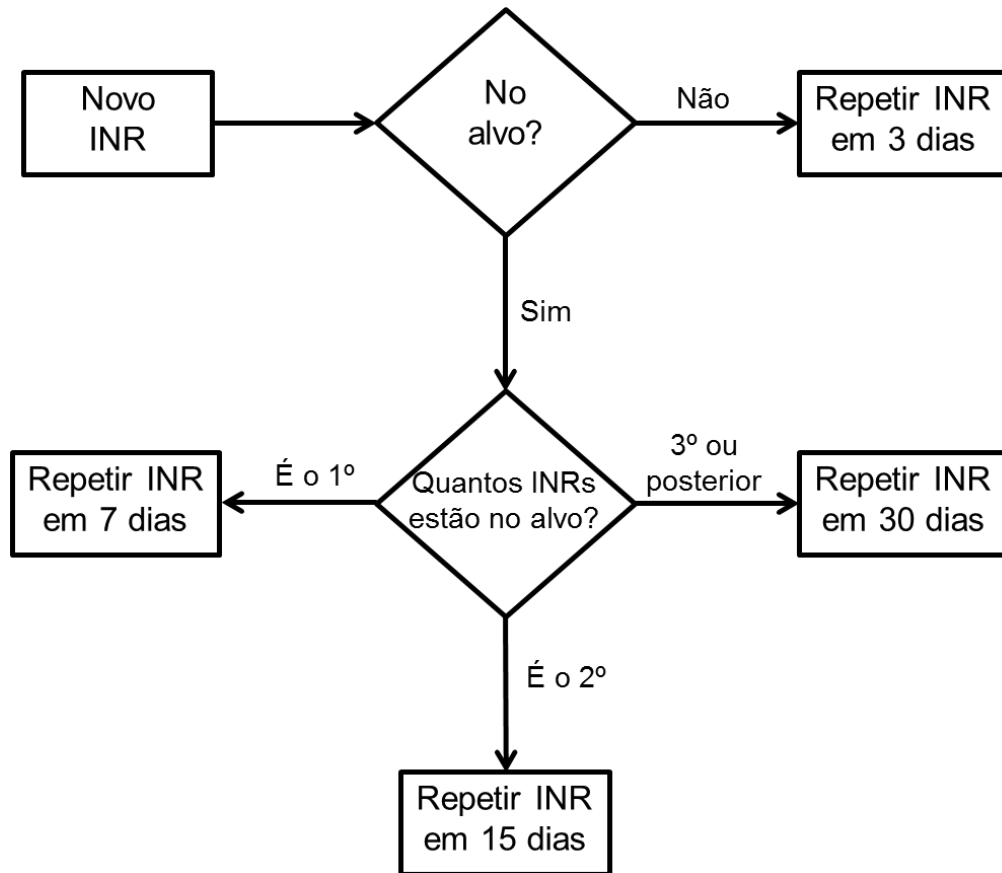
Figura 4 – Questionário a ser preenchido quando INR registrado está fora do alvo

The screenshot displays the APSONCloud web interface. At the top, a navigation bar includes the logo 'apsoncloud', the user name 'Felipe Nogueira', and menu items for 'Novos INRs', 'Pacientes', 'Médicos', 'Cadastro', and 'Logout'. Below this, a patient profile card shows a silhouette icon, the name 'Paciente: Paciente para Teste', target INR 'Alvo INR: 2.0-3.0', and the last recorded INR 'Último INR: 3.5 (24/06/2015)'. A horizontal menu below the profile card contains tabs for 'INR', 'Outros Exames', 'Consultas', 'Perfil', and 'Perfil SAF'. The main content area is titled 'INR fora do alvo' and contains three questions with radio button options: 'Você fez alguma alteração na dieta?' (options: Sim, Não), 'Você tem algum sangramento?' (options: Sim, Não), and 'Você tomou alguma das seguintes medicações?' (with an 'Adicionar' button). A 'Salvar' button is located at the bottom of the form.

Conforme mencionado, ao final do registro de um INR, o sistema *APSONCloud* sugere a data de realização do próximo teste. As datas são sugeridas da seguinte maneira. Se o INR estiver fora do alvo estipulado, o sistema recomendará a repetição do exame em 3 dias. Caso seja o primeiro INR no alvo, o sistema recomendará a repetição em sete dias. Caso seja o segundo INR no alvo, a repetição deverá ser feita em 15 dias. Se o INR for pelo menos terceiro resultado no alvo, o sistema recomendará a repetição em 30 dias. Destaca-se que essas datas são apenas recomendações; o paciente pode informar INR antes dos prazos recomendados. A Figura 5 exibe o fluxograma adotado nas recomendações de data para a repetição do INR.

O cadastro de médicos deve ser solicitado a um dos responsáveis pelo estudo, que já estão cadastrados. Uma vez cadastrados, médicos e pesquisadores tem acesso ao histórico de INR de todos os pacientes, assim como também podem cadastrar novo INR para cada um dos pacientes. Caso o INR esteja fora do alvo, o médico terá de preencher o mesmo questionário exibido na Figura 4 junto com o paciente.

Figura 5 – Algoritmo de sugestão de data utilizado pelo *APSOOnCloud*



Ao entrarem no sistema, médicos ou pesquisadores visualizam a lista de “novos” INRs cadastrados. Cada registro de INR dessa lista é colorido de acordo com a sua urgência, conforme ilustrado na Figura 6. Para INRs muito fora do alvo, isto é, valores menores que 1,5 ou maiores que 4,5, a cor vermelha foi utilizada. INRs fora do alvo que não estão nessas condições são marcados de amarelo. A cor verde foi utilizada para os INRs no alvo, já que não precisam de ajuste da dose da varfarina. Após o médico entrar em contato com o paciente e fizer o ajuste se necessário, o registro de INR correspondente deve ser marcado como “ajustado”. INRs marcados como “ajustados” não aparecem mais na lista de novos INRs cadastrados. Dessa maneira, essa lista reflete os INRs dentro do alvo que ainda não foram vistos por um dos médicos ou INRs fora do alvo que ainda não foram ajustados. Os registros de INR marcados como ajustados nessa lista não são removidos do sistema; eles podem ser vistos no histórico do paciente.

Figura 6 – Lista de Novos INRs

Novos INRs

Exibindo 3 INRs

■ Muito fora do alvo
 ■ Fora do alvo
 ■ No alvo

 <p> Paciente: John Doe Alvo INR: 2.0-3.0 INR: 4.8 Dose varfarina: 5.0, 7.5, 5.0, 7.5, 5.0, 7.5 e 5.0 mg Data: 12/03/2016 Está com sangramento: Não Alteração na Dieta: Não Medicações: </p>	Ação ▾ Marcar como visto Ir para paciente
 <p> Paciente: John Doe Alvo INR: 2.0-3.0 INR: 3.5 Dose varfarina: 5.0, 5.0, 5.0, 5.0, 5.0, 5.0 e 5.0 mg Data: 07/03/2016 Está com sangramento: Não Alteração na Dieta: Não Medicações: </p>	Ação ▾
 <p> Paciente: John Doe Alvo INR: 2.0-3.0 INR: 2.3 Dose varfarina: 5.0, 5.0, 5.0, 5.0, 5.0, 5.0 e 5.0 mg Data: 01/03/2016 </p>	Ação ▾

Médicos e pesquisadores também podem visualizar a lista de todos os pacientes cadastrados no sistema e podem adicionar ou editar informações de cadastro (alvo INR, telefone, endereço) e informações referentes ao perfil de SAF de cada paciente. Em relação ao perfil da SAF, o sistema pede o preenchimento do tipo da SAF (trombótica ou trombótica e obstétrica), quais anticorpos são positivos (LA, aCL e anti β 2GPI), número de eventos arteriais ou venosos, número de perdas gestacionais (se pertinente) e se o paciente apresentou ou apresenta alguma manifestação fora do critério diagnóstico, como livedo *reticularis*, trombocitopenia, anemia hemolítica, doença cardíaca, ou disfunção cognitiva.

Os médicos podem receber e-mail de novos INR cadastrados. O corpo do e-mail contém obrigatoriamente foto, nome, e-mail e telefone do paciente, o alvo do INR e o INR informado. Caso o paciente tenha preenchido o questionário que teve sangramento e/ou tomou algum medicamento, tais informações também são enviadas no e-mail. Para ver o perfil do paciente com o gráfico contendo o histórico de INRs, basta o médico clicar no endereço indicado no e-mail e entrar no sistema. O valor do INR também é utilizado para compor o título do e-mail. A Figura 7 a seguir exemplifica o corpo de um e-mail enviado pelo sistema.

Figura 7 – Corpo do e-mail enviado aos médicos participantes



Novo INR

John Doe
INR: **4.8**
Alvo INR: **2.0-3.0**
Data do INR: 12/03/2016
Próximo INR: 15/03/2016
Email: apsoncloud.hupe@gmail.com
Telefone:
Dose varfarina: 5.0, 7.5, 5.0, 7.5, 5.0, 7.5 e 5.0 mg
Sangramento: Não
Alteração na dieta: Sim
Medicações: Fluconazol
Perfil do Paciente: <http://www.apsoncloud.com/InrHistory.html?id=11>
Caso necessário, faça o ajuste da medicação:

Em relação ao recebimento de e-mail de novos INRs, o sistema possibilita as seguintes configurações: receber e-mails de INRs dentro do alvo e receber e-mail apenas quando INR estiver fora do alvo. O envio do e-mail é feito de forma automática pelo sistema após o registro de um novo INR. Tais configurações devem ser selecionadas no momento do cadastro e podem ser alteradas na edição de perfil.

4.2 Utilização do *APSONCloud*

Desde Março de 2014 até Setembro de 2016, foram registrados 23 pacientes em acompanhamento ambulatorial no serviço de reumatologia do HUPE ou em consultório particular dos médicos participantes. Desses pacientes, 78% (N=18) são mulheres, a idade média de 41 anos, variando entre 24 e 63 e com intervalo interquartil (IIQ) 34,25-46,25. Quatorze pacientes registraram pelo menos um INR.

Os pacientes inseriram os resultados de INR sem maiores dificuldades, totalizando 217 resultados de INR. Em alguns casos, os pacientes enviaram um email explanatório espontaneamente para os médicos após a inserção do INR. Em uma ocasião, um paciente inseriu o valor de INR com a quantidade de comprimidos de varfarina utilizada, ao invés de informar a dose em miligramas. Além disso, três pacientes em seis ocasiões registraram o mesmo resultado de INR mais de uma vez. Alguns pacientes perceberam o ocorrido, solicitando a exclusão do registro adicional ou buscando esclarecimentos de como proceder.

Removendo resultados duplicados, 211 resultados de INR foram inseridos, com um média de 15 resultados por paciente, variando de 2 a 56 resultados (considerando apenas pacientes que inseriram pelo menos um INR).

Como detalhado na Tabela 3, 107 registros (50,7%) de INR estavam dentro do alvo terapêutico, enquanto que 104 (49,3%) estavam fora do alvo. A média do TTR calculado pelo método de Rosendaal foi de 59,9% (IIQ 43,45-72,47).

Em relação aos resultados fora do alvo, apenas 33 registros de INR foram menores ou iguais a 1,5 ou maiores ou iguais a 4,5. Em 14 ocasiões, os pacientes relataram hemorragias pequenas e alterações na dieta no mesmo registro. De forma separada, os pacientes relataram hemorragias pequenas em 8 ocasiões e alterações na dieta em 9 ocasiões. Em 18 ocasiões, os pacientes também relataram o uso de medicação concomitante com a varfarina. Os registros de hemorragias, alterações na dieta e medicações em uso foram feitos utilizando o questionário ilustrado na Figura 4. As medicações utilizadas que interferiram com o tratamento relatadas pelos pacientes estão listadas na Tabela 4.

Nos casos de INR fora do alvo inserido pelo paciente, um dos médicos participantes enviou recomendações referentes ao ajuste da dose de varfarina para o e-mail do paciente registrado no sistema. Na média, o médico responsável levou 6 horas para realizar os ajustes da medicação.

O INR mais baixo registrado foi 0,91; o mais alto foi 12,4. No último caso, poucos minutos depois o paciente foi instruído a se dirigir para um serviço de emergência, obtendo

um novo INR de 5,1; mostrando a importância do sistema *APSONCloud* na prevenção de complicações graves.

O único evento adverso durante o período foi embolia pulmonar. Na mesma data que recebemos a notificação do evento adverso, o paciente registrou no sistema um INR de 1,02.

Recentemente, publicamos um artigo (localizado no Anexo D) com os resultados da utilização do sistema até Março de 2016 na revista *Lupus*.

Tabela 3 – Resultados de INR registrado no sistema *APSONCloud* até 04 de outubro de 2016

Paciente	Números de INR registrados	INRs no alvo	INRs fora do alvo	Data de registro do último INR	Valor médio do INR	TTR %	Data de cadastro do paciente
NM (id 10)	56	39	17	19/09/2016	2,6	71,4	24/03/2014
MD (id 9)	25	8	17	20/05/2016	3,1	49,2	24/03/2014
GM (id 27)	25	17	8	17/09/2016	2,7	75,8	30/09/2015
DF (id 29)	24	10	14	16/09/2016	2,0	41,5	24/11/2015
TM (id 13)	20	3	17	28/09/2016	3,4	19,2	16/08/2014
BB (id 25)	14	8	6	06/07/2016	3,2	72,1	15/09/2015
VC (id 30)	12	7	5	28/06/2016	3,2	77	28/12/2015
JCT (id 8)	8	1	7	14/06/2016	2,6	72,6	21/03/2014
DS (id 26)	7	4	3	19/02/2016	2,8	70,9	30/09/2015
MM (id 32)	6	3	3	27/09/2014	3,9	63,6	21/07/2016
JT (id 22)	5	3	2	27/07/2015	2,0	63	05/11/2014
SC (id 28)	4	1	3	15/07/2016	4,1	40,7	23/11/2015
LS (id 17)	3	3	0	22/08/2014	2,4	100	15/09/2014
CD (id 7)	2	0	2	23/09/2014	3,5	22,3	16/03/2014
Total	211	107 (50,7%)	104 (49,3%)	-	2,9 (média)	59,9 (média)	-

Legenda: id, número de identificação do paciente, INR, *international normalized ratio*; TTR, *time in therapeutic range* (calculado pelo método de Rosendaal).

Tabela 4 – Relato de uso de medicações feito pelos pacientes quando INR estava fora do alvo

Paciente	Data	INR	Medicações
CD (id 7)	09/04/2014	1,21	extrato de Goji Berry, cloridrato de bupropiona, levotiroxina sódica, triiodotironina, orlistate, topiramato
	23/09/2014	5,7	triiodotironina, levotiroxina sódica
MD (id 9)	15/04/2014	3,47	rizatriptano, nortriptilina, sotalor, clonazepan, citalopran, Vitamina C, cálcio/vitamina D ₃ , suplemento vitamínico e mineral, ácido fólico, cumarina/troxerrutina, potássio
	23/02/2015	1,5	fitomenadiona
	21/03/2015	3,6	varfarina
	04/02/2016	1,4	enoxaparina
NM (id 10)	14/03/2015	3,18	citidina/uridina/hidroxicobalamina
	17/08/2015	1,81	tioconazol/tinidazol
	12/12/2015	4,07	pregabalina, citidina/uridina/hidroxicobalamina, escitalopram
	19/12/2015	3,19	bromazepam
BB (id 25)	21/09/2015	4,2	cálcio/cistina/tiamina/queratina/levedura medicinal/ácido aminobenzóico, vitamina D, cálcio, levotiroxina sódica, cloridrato de verapamil, ciclobenzaprina, gabapentina
SC (id 28)	23/11/2015	5,3	prednisona, gabapentina, fluoxetina, clonazepam
DF (id 29)	11/04/2016	1,64	AAS e captopril
	26/04/2016	1,59	AAS
	06/05/2016	1,98	AAS
	09/05/2016	1,72	AAS
VC (id 30)	11/01/2016	4,31	<i>Passiflora incarnata</i> L./ <i>Crataegus oxyacantha</i> L./ <i>Salix alba</i> L.
MM (id 32)	28/07/2016	4,25	pantoprazol, clopidogrel, atorvastatina, atenolol, AAS

Legenda: id, número de identificação do paciente.

Nota: Os nomes comerciais das medicações, quando utilizados pelos pacientes, foram substituídos pelos princípios ativos correspondentes.

5 DISCUSSÃO

Ferreira e coautores estudaram a eficácia de um sistema de telemonitorização em 453 pacientes. Em 83% dos casos, o INR estava dentro do alvo terapêutico, mas é importante destacar que foram incluídos pacientes com valores estáveis de INR. Todos os pacientes completaram o estudo. Segundo os autores, o sistema de telemonitorização foi seguro e eficiente, com pequena prevalência de hemorragias leves ou graves. Como destacada pelos autores, uma das limitações desse estudo, assim como do nosso, é que os pacientes selecionados precisam ser usuários autônomos da tecnologia [Ferreira *et al.*, 2012]. Mas diferente do nosso estudo, foram selecionados apenas pacientes aderentes com bom controle da anticoagulação. Isso explica em parte a alta porcentagem de INR no alvo terapêutico durante o estudo, assim como nenhum abandono por parte dos pacientes. No nosso estudo, até agora 60,8% dos pacientes registraram pelo menos um INR e o alvo terapêutico foi alcançando em 50,7% dos registros.

Diversos estudos buscam desenvolvimento de sistema de dosagem automática de AVK, onde a dosagem automática feita por *software* é comparada com a dosagem individual feita por médicos especialistas. O sistema *web* AuriculA, iniciado em 2006, é voltado para o apoio à dosagem de varfarina e atualmente possui mais de 1 milhão de registros de INR de mais de 53.000 pacientes. Na maioria dos casos, a sugestão automática gerada pelo AuriculA foi melhor que a dose modificada por médico especialistas [Grzymala-Lubanski *et al.*, 2013]. No entanto, cabe destacar que o AuriculA só faz a recomendação da dose nos casos de fácil controle da anticoagulação. Nos casos onde o INR atual difere bastante dos anteriores, por exemplo, a dosagem automática não é feita e o médico é responsável pela dose. Com isso, o sistema não foi avaliado nos casos de pior controle da anticoagulação.

Já em relação ao sistema de Ryan e colaboradores, 132 de 162 pacientes complementaram o estudo. A média do TTR foi maior no grupo dos pacientes utilizando o sistema (74% vs 58,6%, $P < 0.001$) [Ryan *et al.*, 2009]. Entretanto, alguns detalhes importantes desses estudos não foram relatados. Por exemplo, nenhum desses artigos mostrou como o sistema solicita aos pacientes relatarem as informações relevantes junto com os valores de INR. Criticamente, o ajuste automático das doses não foi discutido. Por essas razões, não foi possível desenvolver funcionalidades ou interfaces semelhantes àquelas já testadas no sistema AuriculA ou do sistema de Ryan *et al.* Por outro lado, outros estudos discutem em detalhes os algoritmos desenvolvidos para dosagem automática, mostrando que

seus resultados são mais eficazes do que os ajustes manuais realizados por médicos [Cafola *et al.*, 2011] [Rasmussen *et al.*, 2012]. Destaca-se que o percentual de pacientes com SAF nesses sistemas não foi informado.

Em relação à SAF, há um registro internacional na *web* chamado *APS ACTION* dedicado ao estudo evolutivo desses pacientes com SAF confirmado ou pacientes assintomáticos com aPL persistentemente positivo, em um acompanhamento de 10 anos [Barbhaiya *et al.*, 2016]. Todo o histórico relacionado à SAF é registrado em detalhes. As amostras do sangue são coletadas anualmente e armazenadas para análises futuras dos anticorpos usados na rotina diagnóstica atual e de novos testes ainda não padronizados [Erkan & Lockshin, 2012]. Enquanto o sistema *APSONCloud* é dedicado para o controle da coagulação, não temos o conhecimento até o presente momento de nenhum registro via *web* com esse propósito para pacientes com SAF. Nosso foco é a progressão do INR no tempo, buscando um melhor controle da anticoagulação oral, o que pode reduzir as complicações do tratamento, além de aprimorar a relação médico-paciente com SAF.

A principal limitação do nosso estudo é a adesão: 39% (n=9) dos pacientes convidados a participar e registrados no sistema *APSONCloud* não registraram nenhum INR sequer. Como mostrado na Tabela 3, dos quatorze pacientes remanescentes, dois não registraram INR após 2014 e apenas onze pacientes registraram INR neste ano. Dos pacientes que interromperam o registro de INR mesmo que temporariamente, todos com a exceção de uma paciente que ficou grávida não forneceram explicações. Esse problema pode ser reduzido, programando o sistema para enviar e-mails para o paciente quando ele complementar um determinado período estabelecido (um mês, por exemplo) desde o último INR registrado. Isso certamente não é garantia, já que alguns desses pacientes não aderentes ao sistema também faltaram a consultas ambulatoriais. Por isso, é necessário continuarmos enfatizando aos nossos pacientes que aderência, que abrange persistência e conformidade, é crucial no controle da anticoagulação [Levy & Signorelli, 2014].

Isso é ainda mais importante na SAF: em um estudo recente, pacientes com SAF, mesmo tomando doses maiores de AVK, tiveram pior controle da anticoagulação em comparação com pacientes com fibrilação atrial. Uma das formas de medir o controle da anticoagulação é o TTR, que em estudos anteriores foi inversamente associado com tromboembolismo e mortalidade. Em pacientes com fibrilação atrial em uso de AVK, por exemplo, foi demonstrado que é necessário TTR superior a 60% para reduzir o risco de complicações isquêmicas [White *et al.*, 2007], com maior proteção quando o TTR é superior a 70% [Wan *et al.*, 2008]. No estudo de Pastori e colaboradores, enquanto pacientes com

fibrilação atrial tiveram média do TTR de 68%, pacientes com SAF tiveram TTR médio de 53,5%. Criticamente, os autores notam que esse foi o primeiro estudo a investigar o controle de anticoagulação pelo TTR em pacientes com SAF [Pastori *et al.*, 2016]. O controle da anticoagulação foi similar no nosso estudo, com TTR médio de 59,9%.

É possível que alguns pacientes estejam auto ajustando suas doses. Como já mostrado nas Tabelas 1 e 2, o autoteste com ou sem autogerenciamento melhora o controle do INR, a qualidade de vida do paciente e complicações são menos frequentes. Por exemplo, eventos tromboembólicos podem ser reduzidos até 40-50%. Por outro lado, um estudo mais antigo estimou que apenas 1% dos pacientes realmente praticam autoteste e, criticamente, 95% deles não fazem autogerenciamento da dose, preferindo obter recomendações entrando em contato com a clínica de anticoagulação [Wittkowsky *et al.*, 2005]. Além disso, é provável que o percentual de pacientes praticantes de autoteste seja ainda menor no Brasil devido ao alto custo dos dispositivos portáteis.

Finalmente, nós sugerimos que pacientes com SAF apresentam recorrência da trombose ao utilizarem os novos anticoagulantes orais, não inibidores de vitamina K (NOAC). Essas medicações devem ser utilizadas com extrema cautela na SAF. Por tal razão, concluímos que AVK ainda é o tratamento de escolha na SAF [Signorelli & Nogueira *et al.*, 2016]. Dado esse cenário, é improvável que o tratamento trombótico na SAF seja alterado num futuro próximo e, com isso, sistemas focados no controle da anticoagulação em pacientes com SAF valem o desenvolvimento e o estudo.

Este foi um estudo piloto e ainda há ajustes a serem feitos no sistema *APSONCloud*. Planejamos apoiar múltiplas clínicas, podendo convidar médicos e pacientes de outros serviços de reumatologia para utilizarem o sistema. Iremos suportar complemente a língua inglesa, já que até o momento as interfaces do médico e paciente estão escritas apenas em Português. Como mencionado, uma das pacientes registradas ficou grávida e como esperado parou o uso da varfarina, não registrando resultados de INR. O sistema *APSONCloud* precisa ter essa indicação.

CONCLUSÃO

Atingimos os nossos objetivos com desenvolvimento e implantação do *APSONCloud* em pacientes com SAF do HUPE ou da prática privada dos médicos participantes. Pela nossa experiência em utilizar *APSONCloud* e outros resultados de interesse na literatura, acreditamos que os pacientes com SAF podem se beneficiar da monitorização *online* da anticoagulação.

REFERÊNCIAS

ABREU, M.M.; DANOWSKI, A.; WAHL, D.G. **The relevance of “non-criteria” clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th International Congress on Antiphospholipid Syndrome Technical Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features.** Autoimmunity Reviews, 2015.

ANSEL, J.E. **Empowering Patients to Monitor and Manage Oral Anticoagulation Therapy.** JAMA, v. 282, n.2, 1999.

BARBHAIYA, M.; ANDRADE, D.; ERKAN, D et al. **Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and InternatiOnal Networking (APS ACTION): 5-Year Update.** Curr Rheumatol Rep, v. 18, n. 64, 2016. doi:10.1007/s11926-016-0611-y

BLOOMFIELD, H.E.; KRAUSE, A.; GREER, N.; TAYLOR, B.C.; MACDONALD, R.; RUTKS, I.; REDDY, P.; WILT, T.J. **Meta-analysis: effect of patient self-testing and self-management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes.** Annals of Internal Medicine, v. 154, n. 7, p. 474-482, 2011.

CAFOLA, A.; MELIZZI, R.; BALDACCI, E. **"Zeus" a new oral anticoagulant therapy dosing algorithm: a cohort study.** Thrombosis Research, v. 128, n. 4, p. 325-330, 2011.

CERVERA, R; BOFFA, M.C.; KHAMASHTA, M.A.; HUGHES, G.R. **The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe.** Lupus, v. 18, n.10, p. 889–893, 2009.

CERVERA, R.; TEKTONIDOU, M.G.; ESPINOSA, G. et al. **Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-Criteria APS Manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions.** Lupus, v. 20, n.2, p. 165-173, 2011.

CERVERA, R.; RODRÍGUEZ-PINTÓ, I.; COLAFRANCESCO, S. **14th International Congress on Antiphospholipid Syndrome Task Force Report on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome.** Autoimmunity Reviews, v. 13, n.7, p. 669-707, 2014.

CERVERA, R.; SERRANO, R.; PONS-ESTEL, G.J. et al. **Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients.** Ann Rheum Dis, v.7, n.6 p. 1011-1018, 2015.

CHIGHIZOLA, C.B.; MOIA, M.; MERONI, P.L. **New oral anticoagulants in thrombotic antiphospholipid syndrome.** Lupus, v. 23, n.12, p. 1279-1282, 2014.

CHRISTENSEN, T.D.; JOHNSEN, S.P.; HJORTDAL, V.E.; HASENKAM, J.M. **Self-management of oral anticoagulant therapy: A systematic review and meta-analysis.** International Journal of Cardiology, v. 118, n.1, p. 54-61, 2007.

CHRISTENSEN, T.D. **Self-management of oral anticoagulation therapy – Methodological and clinical aspects.** Danish Medical Bulletin, v.58, n.5, p. B4284, 2011.

CHRISTENSEN, T.D.; LARSEN, T.B. **Precision and accuracy of point-of-care testing coagulometers used for self-testing and self-management of oral anticoagulation therapy.** *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v.10, n.2, p. 251-260, 2012.

COHEN, M.; HUNT, J.; EFTHYMIU M. **Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial.** *The Lancet Haematology*, v. 3, n. 9, pp e426-e436, 2016.

CONNOCK, M.; STEVENS, C.; FRY-SMITH, A.; JOWETT, S.; FITZMAURICE, D.; MOORE, D.; SONG, F. **Clinical effectiveness and cost-effectiveness of different models of managing long-term oral anticoagulation therapy: a systematic review and economic modelling.** *Health Technology Assessment*, v. 11, n. 38, p.iii-iv, ix-66, 2007.

DE JESUS, G.R.R.; DOS SANTOS, F.C.; OLIVEIRA, C.S.; SILVA-MENDES, W.; DE JESUS, N.R.; LEVY, R.A. **Management of Obstetric Antiphospholipid Syndrome.** *Curr Rheumatol Rep*, v. 14, n.1, p. 79-86, 2012.

DE JESUS, G.R.; AGMON-LEVIN, N.; ANDRADE, C.A. **14th International Congress on Antiphospholipid Syndrome Antibodies Task Force Report on obstetric Antiphospholipid Syndrome.** *Autoimmunity Reviews*, v. 13, n.8, p. 795-813, 2014.

DOUKETIS, J.D.; SINGH, D. **Self-monitoring and self-dosing of oral anticoagulation improves survival.** *Evidence-based Cardiovascular Medicine*, v. 10, n.2, p. 154-126, 2006.

EMPSON, M.; LASSERE, M.; CRAIG, J.; SCOTT, J. **Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant.** *Cochrane Database Systematic Review*. 2005.

ERDMAN, S.; VIDNE, B.; LEVY, M.J. **A self control method for long term anticoagulation therapy.** *J Cardiovasc Surg*, v. 15, n.4, p 454-457, 1974.

[Erkan & Lockshin, 2012] ERKAN, D.; LOCKSHIN M.D. **APS ACTION – AntiPhospholipid Syndrome Alliance For Clinical and InternatiOnal Networking.** *Lupus*, v. 12, n. 7, p. 695-698, 2012.

ERKAN, D.; AGUIAR, C.L.; ANDRADE D. et al. **14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends.** *Autoimmunity Reviews*, v. 13, n.2, p. 685–696, 2014.

FERREIRA, F.; ANTUNES, E.; NEVES, R.C.; FARIAS, F.; MALVEIRO, P.; CHOON, H.; GALARDINO, A. **Telemonitorização de INR: Eficácia e Segurança de um Sistema de Avaliação em 453 Doentes.** *Acta Med Port*, v. 25, n. 5, p. 297-300, 2012.

FRANCÈS, C.; NIANG, S.; LAFFITTE, E.; PELLETIER, F.; COSTEDOAT, N.; PIETTE, J.C. **Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: two hundred consecutive cases.** *Arthritis Rheum*; v. 52, n.6, p.1785–93, 2005.

GARCIA-ALAMINO, J.M.; WARD, A.M.; ALONSO-COELHO, P.; PERERA, R.; BANKHEAD, C.; FITZMAURICE, D.; HENEGHAN, C.J. **Self-monitoring and self-**

management of oral anticoagulation. Cochrane Database of Systematic Reviews, v.4, n. CD003839, 2010.

GOLDHABER, S.Z.; VISANI, L.; DE ROSA, M. **Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER).** Lancet, v.353, n. 9162, p.1386-1389, 1999.

GRZYMALA-LUBANSKI, B.; SJÄLANDER., S.; RENLUD, H. et al. **Computer aided warfarin dosing in the Swedish national quality registry Auricula – Algorithmic suggestions are performing better than manually changed doses.** Thrombosis Research, v.131, n.2, p.130-134, 2013.

HEALTH QUALITY ONTARIO. **Point-of-care international normalized ratio (INR) monitoring devices for patients on long-term oral anticoagulation therapy: an evidence-based analysis.** Ontario Health Technology Assessment Series, v. 9, n.12, 2009.

HENEGHAN, C.; WARD, A.; PERERA, R. et al. **Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis of individual patient data.** Lancet, v. 379, n. 9813, p. 322-334, 2012.

HUGHES, G.R. **Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant.** British Medical Journal, v. 287, n. 6399, p. 1088-1089, 1983.

LEE, A.; CROWTHER, M.; **Practical issues with vitamin k antagonists: elevated INRs, low time-in-therapeutic range, and warfarin failure.** Journal of Thrombosis and Thrombolysis, v.31, n.3, p. 249-258, 2011.

LEVY, R.; SIGNORELLI, F. **Patient-health care provider relationship: how can it impact APS (Hughes' syndrome) adherence to treatment?** Lupus, v. 23, n.12, p. 1265-1268, 2014

MILLER, C.; GRANDI, S.M.; SHIMONY, A.; FILION, K.B.; EINSENER, M.J. **Meta-Analysis of Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants (*Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban*) Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation.** The American Journal of Cardiology, v.110, n.3, p. 453-460, 2012.

MIYAKIS, S.; LOCKSHIN, M.D.; ATSUMI, T. et al. **International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS).** Journal Thrombosis Haemostasis, v.4, n.2, p.295–306, 2006.

NOGUEIRA, F.; SIGNORELLI, F.; LEVY, R.A. **Antiphospholipid Syndrome On Cloud (APSONCloud): web-based monitoring of oral anticoagulation.** Lupus, v.26, p.179-185 2017 doi: 10.1177/0961203316658558

NUTESCU, E.; CHUATRISORN, I.; HELLENBART, E. **Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update.** Journal of Thrombosis and Thrombolysis, v. 31, n.3, p.326-343, 2011.

PASTORI, D.; PARROTTO, S.; VICARIO, T. et al. **Antiphospholipid syndrome and anticoagulation quality: a clinical challenge.** Atherosclerosis, v. 244, p.48-50, 2016.

POLLER, L. **International Normalized Ratios (INR): the first 20 years**. Journal of Thrombosis and Haemostasis, v.2, n.6, p. 849-860, 2004.

RASMUSSEN, R.S.; CORELL, P.; MADSEN, P.; OVERGAARD K. **Effects of computer-assisted oral anticoagulant therapy**. Thrombosis Journal, v. 10, n.17, 2012.

RUIZ-IRASTORSA, G.; CROWTHER, M.; BRANCH, W.; KHAMASHTA, M. **Antiphospholipid syndrome**. Lancet, v. 376, n. 9751, p. 1498-1509, 2010.

RUIZ-IRASTORSA, G.; CUADRADO, M.J.; RUIZ-ARRUZA, I.; BREY, R.; CROWTHER, M.; DERKSEN, R.; ERKAN, D.; KRILIS, S.; MACHIN, S.; PENGO, V.; PIERANGELI, S.; TEKTONIDOU, M.; KHAMASHTA, M. **Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: Report of a Task Force at 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies**. Lupus, v. 20, n. 2, p. 206-218, 2011.

RYAN, F.; BYRNE, S.; O'SHEA, S. **Randomized controlled trial of supervised patient self-testing of warfarin therapy using an internet-based expert system**. Journal of Thrombosis and Haemostasis, v. 7, n. 8, p. 1284-1290, 2009.

ROSENDAAL, F.R.; CANNEGIETER, S.C.; VAN DER MEER, F.J.; BRIËT, E. **A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy**. Thrombosis Haemostasis v.69, n.3, p. 236-239, 1993;

SANDÉN, P.; RENLUND, H.; SVENSSON, P.J.; SJÄLANDER, A. **Bleeding complications in venous thrombosis patients on well-managed warfarin**. Journal of Thrombosis and Thrombolysis, v. 42, n.2, p. 351-358, 2016.

SHARMA, P.; SCOTLAND, G.; CRUICKSHANK, M. et al. **Is self-monitoring an effective option for people receiving long-term vitamin K antagonist therapy? A systematic review and economic evaluation**. BMJ Open, 5:e007758, 2015.

SIEBENHOFER, A.; JEITLER, K.; HORVATH, K.; HABACHER, W.; SCHMIDT, L.; SEMLITSCH, T. **Self-management of Oral Anticoagulation**. Deutsches Arzteblatt International, v. 111, n. 6, p. 83-91, 2014.

SIGNORELLI, F.; NOGUEIRA, F.; DOMINGUES, V.; MARIZ, H.A.; LEVY, R.A. **Thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome treated with rivaroxaban: a series of eight cases**. Clinical Rheumatology, v. 35, n. 3, p. 801-806, 2016.

SOMMERVILE, I. **Engenharia de Software**. Addison-Wesley, São Paulo, 2003.

VAN DER HULLE T.; KOOIGMAN, J.; DEN EXTER P.L.; DEKKERS O.M.; KLOK F.A.; HUISMAN M.V. **Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis**. J Thromb Haemost, v. 12, n. 3, p. 320-328, 2014.

WAN, Y.; HENEGHAN, C.; PERERA, R.; ROBERTS, N.; HOLLOWELL, J.; GLASZIOU, P.; BANKHEAD, C.; XU, Y. **Anticoagulation control and prediction of adverse events in**

patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, n.1, v.2, p. 84-91, 2008.

WELLS, P.S.; BROWN, A.; JAFFEY, J.; MCGAHAN, L.; POON, M.; CIMON, K. **Safety and effectiveness of point-of-care monitoring devices in patients on oral anticoagulant therapy: a meta-analysis**. *Open Medicine*, v. 1, n.2, p. 161-146, 2007.

WHITE R.H.; MCCURDY S.A.; VON MARENSDORFF H.; WOODRUFF DE JR.; LEFTGOFF L. **Home prothrombin time monitoring after the initiation of warfarin therapy: a randomized, prospective study**. *Ann Intern Med*, v. 111, n. 9, p. 730–37, 1989.

WHITE, H.D.; GRUBER, M. ; FEYZI, J.; KAATZ, S. ; TSE, H.F.; HUSTED, S.; ALBERS, G.W. **Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V**. *Arch Internal Med*, n. 167, v. 3, p. 239-245, 2007.

WITTKOWSKY, A.K.; SEKRETA, C.M.; NUTESCU, E.A.; ANSELL, J. **Barriers to patient self-testing of prothrombin time: national survey of anticoagulation practitioners**. *Pharmacotherapy*, v. 25, n. 2, pp. 265-269, 2005.

XU, Z.; WANG, Z.; OU, J.; XU, Y.; YANG, S.; ZHANG, X. **Two monitoring methods of oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valve prosthesis: a meta-analysis**. *Journal of Thrombosis & Thrombolysis*, v.33, n. 1, p. 38-47, 2012.

APÊNDICE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****Sistema Computacional para Monitoramento de Pacientes com a Síndrome do Anticorpo Antifosfolípido no Estado do Rio de Janeiro**

Nome : _____ Idade: _____
C.Identidade (RG) : _____ Emitida por : _____
Telefone: () _____ Endereço : _____
CEP: _____

Você está sendo convidado a participar deste projeto porque é atendido pelo serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto. A Síndrome do Anticorpo Antifosfolípido (SAF) é uma doença autoimune na qual anticorpos, chamados anticorpos antifosfolípidos, podem acarretar trombozes e perdas gestacionais. Na maioria dos pacientes, o tratamento da SAF consiste na utilização de anticoagulação oral com varfarina. Tal tratamento exige controle constante da anticoagulação através da coleta de sangue para a realização do exame INR, que precisa estar dentro do alvo terapêutico estipulado pelo seu médico. O INR pode sofrer flutuações devido a alterações na dieta e utilização de outros medicamentos. Por essa razão, este projeto tem por objetivo acompanhar pacientes com diagnóstico de SAF em anticoagulação oral para monitorar o nível do INR, através de um sistema computacional disponível na internet. Com o sistema, esperamos diminuir as intercorrências causadas pela doença e seu tratamento, ou seja, se a anticongulação estiver acima do nível terapêutico pode ocorrer sangramento e abaixo pode ocorrer trombozes. Este estudo será desenvolvido por médicos do Pedro Ernesto, alunos de medicina e Pós Graduação em Ciências Médicas da UERJ.

Para participar, um dos responsáveis pelo estudo fará o seu cadastro no sistema. Uma vez cadastrado, você deverá informar no sistema o valor de cada INR realizado, assim como a dose e frequência da administração da varfarina. Demais informações do seu prontuário também podem ser registradas pelos médicos ou responsáveis pelo estudo. Assim, através do sistema, os seus médicos terão rápido acesso as informações relevantes para o monitoramento do seu tratamento.

A participação neste estudo não é obrigatória e, mesmo aceitando participar, você poderá sair do estudo a qualquer momento, sem que isto leve a alguma punição ou restrição no seu tratamento. Todos os dados deste estudo serão mantidos em segredo, mas poderão ser publicados em revistas científicas sem qualquer identificação dos participantes.

Participando deste estudo, você não terá nenhum custo diferente dos que já vinha tendo com o seu tratamento e também não terá qualquer custo com os exames que serão realizados. Participando deste estudo, você também não receberá qualquer tratamento diferenciado em relação aos outros pacientes. Qualquer dúvida antes, durante ou após o estudo poderá ser esclarecida pelo seu médico assistente e/ou médicos responsáveis pelo estudo.

Nome : _____ Assinatura : _____
Data : ____ / ____ / _____

Médicos responsáveis pelo projeto: Dr. Roger A. Levy e Dr. Flávio Signorelli. Aluno de Doutorado responsável pelo projeto: Felipe Nogueira Barbara (e-mail: felipe.nogueira@gmail.com) Comitê de Ética em Pesquisa do HUPE: (tel: 2868 8253).

Testemunha : _____ Testemunha : _____

ANEXO A – Critério clínico de classificação da SAF

Tabela 5 – Critério atualizado de classificação da síndrome do anticorpo antifosfolípido

Síndrome do anticorpo antifosfolípido está presente se pelo menos houver um critério clínico e um critério laboratorial*.

Critério Clínico:

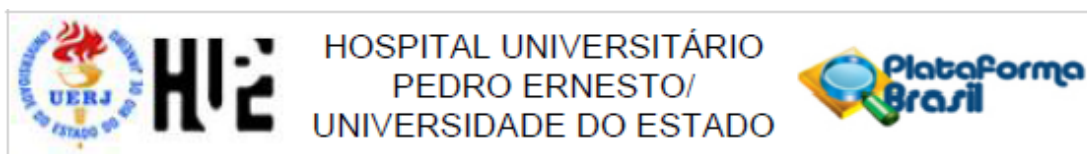
- Trombose vascular: um ou mais episódios de trombose arterial, venosa em pequenos vasos em qualquer tecido ou órgão. Trombose precisa ser confirmada por exame de imagem ou histopatológico. Para a confirmação histopatológica, trombose deve estar presente sem evidência de vasculite.
- Morbidade gestacional:
 - Um ou mais mortes de feto morfologicamente normal com mais de 10 semanas de idade gestacional, confirmado por ultrassom ou exame do feto;
 - Três ou mais abortamentos espontâneos antes de 10 semanas de idade gestacional, sem anormalidades hormonais ou anatômicas maternas, e causas cromossômicas paternas ou maternas excluídas;
 - Um ou mais nascimentos prematuros de feto morfologicamente normal com 34 semanas ou menos em virtude de eclampsia, pré-eclâmpsia ou causas de insuficiência placentária.

Critério Laboratorial:

- Anticoagulante lúpico: presente no plasma, em uma ou mais ocasiões separadas por pelo menos 12 semanas, detectado de acordo com as recomendações da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH);
- Anticorpo anticardiolipina IgG e/ou IgM em títulos moderados a altos (>40 GPL ou MPL, ou > 99º percentil), detectado por teste ELISA padronizado em uma ou mais ocasiões separadas por pelo menos 12 semanas;
- Anticorpo antibeta2-glicoproteína-I IgG e/ou IgM detectado por teste ELISA padronizado em uma ou mais ocasiões separadas por pelo menos de 12 semanas.

*A classificação deve ser evitada se menos de 12 semanas ou mais de 5 separam o teste aPL positivo e a manifestação clínica.

ANEXO B - Aprovação do Comitê de Ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Sistema Computacional para o Monitoramento de Pacientes com a Síndrome do Anticorpo Antifosfolípido no Estado do Rio de Janeiro

Pesquisador: Felipe Nogueira Barbara de Oliveira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 03044513.0.0000.5259

Instituição Proponente: Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ

Patrocinador Principal: Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ

DADOS DO PARECER

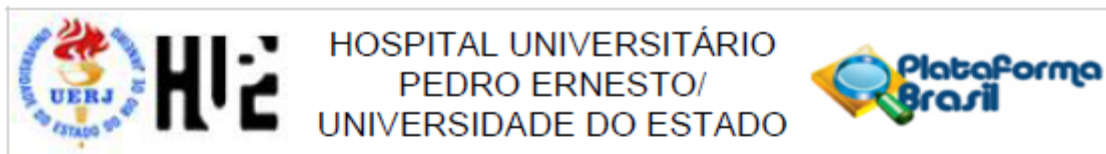
Número do Parecer: 380.670

Data da Relatoria: 14/08/2013

Apresentação do Projeto:

A síndrome do anticorpo antifosfolípido (SAF) é uma doença auto-imune caracterizada por um estado de hipercoagulabilidade adquirida. Esse estado é causado por anticorpos antifosfolípidos que promovem a ativação de endotélio, monócitos e plaquetas, o que pode levar à formação de trombos em veias ou artérias, perda gestacional e trombocitopenia. Outras manifestações clínicas da SAF incluem doença valvular cardíaca, microangiopatia trombótica renal, anemia hemolítica e danos cognitivos. Por essas e outras sérias complicações, o objetivo da terapia atual em pacientes com SAF é a prevenção da trombose com a administração de anticoagulação oral por longa-duração. Sem esse tratamento, estudos sugerem altas taxas de recorrência de tromboembolismos. Por outro lado, a anticoagulação oral por longa-duração, se não for controlada adequadamente, está associada com maior incidência de hemorragia. Além disso, é sabido que, além de várias substâncias (medicamentos, chás e ervas por exemplo), até pequenas alterações na dieta podem interferir no estado de coagulação de pacientes recebendo anticoagulação oral, deixando-os

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo			
Bairro: Vila Isabel		CEP: 20.551-030	
UF: RJ	Município: RIO DE JANEIRO		
Telefone: (21)2868-8253	Fax: (21)2264-0853	E-mail: cep-hupe@uerj.br	



Continuação do Parecer: 380.670

mais suscetíveis a trombozes (se estiverem com nível de anticoagulação abaixo do indicado) ou sangramentos (se os níveis estiverem acima do indicado). Por essas razões, o estado de coagulação dos pacientes com SAF tem de ser monitorado constantemente, através de exames de sangue periódicos. O intuito desse projeto é justamente oferecer uma forma de melhorar esse monitoramento da anticoagulação oral através de um sistema computacional.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Este projeto tem como objetivo principal desenvolver um sistema computacional que estará disponível na Internet para o monitoramento dos pacientes diagnosticados com SAF em terapia com anticoagulação oral.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos para os sujeitos

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa pertinente

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Em conformidade

Recomendações:

Aprovado

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Situação do Parecer:

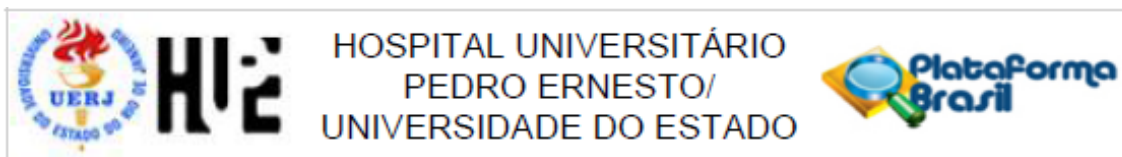
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
 Bairro: Vila Isabel CEP: 20.551-030
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2868-8253 Fax: (21)2264-0853 E-mail: cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 380.670

RIO DE JANEIRO, 02 de Setembro de 2013

Assinador por:
WILLE OIGMAN
(Coordenador)

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br

ANEXO C – Artigo publicado – Thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome treated with rivaroxaban: a series of eight cases

Clin Rheumatol
DOI 10.1007/s10067-015-3030-y



CASE BASED REVIEW

Thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome treated with rivaroxaban: a series of eight cases

Flavio Signorelli^{1,2} · Felipe Nogueira³ · Vinicius Domingues⁴ · Henrique Ataíde Mariz⁵ · Roger A. Levy^{3,6}

Received: 29 May 2015 / Revised: 26 June 2015 / Accepted: 19 July 2015
© International League of Associations for Rheumatology (ILAR) 2015

Abstract The current treatment for antiphospholipid syndrome (APS) with thrombotic manifestation is long-term anticoagulation. Vitamin K antagonists (VKA) are usually the agents of choice. However, VKA limitations, such as unpredictable anticoagulation effects due to interaction with diet and other drugs, require regular monitoring. This may impact on patients' quality of life. Since the approval of new oral anticoagulants (NOAC) for non-valvular atrial fibrillation and deep vein thrombosis prevention, much has been speculated about its use in APS patients. We report here a series of eight APS patients with failure of thrombotic prevention during rivaroxaban use. All patients had venous thrombosis as the initial manifestation of APS, and two of them also had arterial manifestations. Three patients had triple antibody positivity. Five patients developed arterial events during the treatment with rivaroxaban. Until the results of ongoing trials of rivaroxaban for APS are presented, NOAC should not be

recommended to APS patients. Our preliminary experience as well as cases previously reported in the literature suggest that there is a high-risk group that is less protected with rivaroxaban, namely those with previous arterial thrombosis or triple positivity. VKA remains to be the mainstay treatment for thrombotic APS.

Keywords Anticoagulants · Antiphospholipid syndrome · Rivaroxaban · Thrombosis · Warfarin

Introduction

Antiphospholipid syndrome (APS) is an acquired thrombophilia with recurrent thrombotic venous or arterial events in the presence of persistently positive antiphospholipid antibodies (aPL). The mainstay treatment is a long-term anticoagulation with vitamin K antagonists (VKA) [1]. Since the demonstration of superiority or non-inferiority and approval of new oral anticoagulants (NOAC), namely dabigatran (thrombin inhibitor) and rivaroxaban/apixaban (factor Xa inhibitors), for non-valvular atrial fibrillation and venous thromboembolism [2], much has been speculated in the context of APS.

There are many reasons for searching a new antithrombotic treatment for APS. First, efficacy of VKA varies according to genetic, diet, and drug interactions [3]. Second, VKA are difficult to monitor due to variable responsiveness of thromboplastin reagents to lupus anticoagulants (LA). Still, prolonged basal clotting time can be problematic in LA detection. Third, VKA also reduce protein C/S system, counterbalancing the anticoagulant effects [4]. Fourth, there is no optimal intensity of anticoagulation. In general, an international normalized ratio (INR) range between 2.0 and 3.0 is recommended for patients with previous venous thrombosis [5], and between 3.0

✉ Flavio Signorelli
flasiño@hotmail.com

¹ Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

² Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

³ Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

⁴ New York University Langone Medical Center, New York University School of Medicine, New York, USA

⁵ Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil

⁶ Centro de Imunoterapia de Ipanema - CITIPA, Rio de Janeiro, Brazil

Published online: 30 July 2015

Springer

and 4.0, for patients with arterial thrombosis [6, 7]. This requires regular monitoring, which may affect quality of life.

Material and methods

APS diagnosis was established according to current classification criteria [1]. All patients are on regular treatment in our APS clinics. Clinical and laboratorial data were acquired through visits and file charts from 2009 until present. Rivaroxaban was the only NOAC prescribed. We registered APS initial manifestations, aPL antibodies profile, time of treatment with either VKA or rivaroxaban, duration of rivaroxaban treatment until manifestation occurrence, the manifestations during its use and imaging documentation when necessary. Rivaroxaban was used due to difficulties in achieving target INR range, or due to patient's preference, or doctor's choice.

Results

We report here our recent experience with NOAC in eight patients with APS. As shown in Table 1, all patients had venous thrombosis as the initial manifestation of APS. Of those, two also had a previous arterial event (renal infarction and stroke) and three tested positive for the presence of all three aPL antibodies. While receiving rivaroxaban, five patients developed arterial manifestations. Remarkably, one patient developed manifestations in less than a week after starting rivaroxaban.

Case 1

An 18-year-old female presented an episode of syncope. She was admitted with abdominal pain and oliguric acute renal injury. A CT scan disclosed a renal infarct. LA test was positive and VKA was prescribed (INR 3.0–4.0). After 6 months, she developed lower-extremity deep vein thrombosis (DVT) while on an out-of-range INR. Eighteen months later, she was admitted again due to acute respiratory syndrome and a diagnosis of pulmonary embolism (PE) was confirmed. Rivaroxaban was prescribed on discharge. In less than 1 week, the patient presented with minimal effort dyspnea, cognitive alterations, difficulty in speaking, and refractory headache. Neurological and respiratory symptoms improved with the subcutaneous administration of 1 mg/Kg of enoxaparin. The patient was recommended to switch back to VKA treatment (INR 3.0–4.0). She is asymptomatic ever since.

Case 2

A 42-year-old man had a DVT and APS diagnosis confirmed by the persistent presence of anticardiolipin (aCL) and anti-beta-2 glycoprotein I (aβ2GPI) antibodies. He was managed with rivaroxaban 20 mg QD for 3 months, until he developed a second DVT in a different site of the first one. He was switched to VKA (INR 2.0–3.0). Since then, for the past 18 months, he has not had any thromboembolic events.

Case 3

A 30-year-old female with APS was treated with VKA for 4 years. Her history included three previous DVT and two

Table 1 Patients with APS treated with rivaroxaban

Case	Age (years)	Sex	Type of APS initial manifestations	Initial manifestations of APS	aPL profile	Rivaroxaban treatment until event (days)	Manifestations while on rivaroxaban
1	18	F	A, V	Renal infarction, DVT/PE	LA	5	Dyspnea, cognitive alterations and refractory headache
2	42	M	V	DVT	aβ2GPI, LA	90	DVT
3	30	F	V	DVT/PE	aβ2GPI, aCL	60	DVT
4	38	M	V	Mesenteric ischemia, Budd-Chiari	aβ2GPI, aCL, LA	90	Arterial ischemia in arm
5	29	M	V	DVT/PE	aβ2GPI, aCL, LA	15	Cognitive alterations, lethargy, and refractory migraine
6	34	F	A, V	Stroke, DVT	LA	90	AMI
7	52	F	V	DVT	aCL	90	Stroke
8	46	F	V	DVT	aβ2GPI, aCL, LA	365	Stroke (twice)

F female, M male, A arteries, V veins, DVT deep vein thrombosis, PE pulmonary embolism, aPL antiphospholipid antibodies, LA lupus anticoagulant, aβ2GPI beta-2 glycoprotein I antibodies, aCL anticardiolipin antibodies, AMI acute myocardial infarction

PE. She was managed with rivaroxaban for 2 months before developing another DVT. The patient tested positive for the presence of aCL and a β 2GPI.

Case 4

A 38-year-old man managed APS with VKA for 1 year. Before switching to rivaroxaban due to his preference, he had triple positivity and the initial manifestations of APS were mesenteric ischemia and Budd-Chiari syndrome. After 3 months of adherent treatment, he developed an upper extremity arterial thrombosis. In the past 28 months, he is on warfarin treatment (INR 3.0–4.0), without complications.

Case 5

A 29-year-old man was diagnosed with APS with aPL triple positivity, when he developed DVT and PE after running a marathon. He was treated with VKA for 6 months and was then switched to rivaroxaban. Weeks after starting rivaroxaban, he developed a refractory headache, cognitive alterations, and lethargy, which made him unable to work or even take care of himself. These manifestations improved with the administration of enoxaparin. He was treated again with VKA (INR 2.0–3.0) and for the past 32 months, he is back to normal life, asymptomatic and working normally.

Case 6

A 34-year-old female with APS manifested initially with DVT and a stroke 2 years later. She had persistently positive LA and was treated with VKA for 5 years. Given her constant dietary non-adherence and persistent sub-therapeutic INRs, she was switched to rivaroxaban. After 3 months on rivaroxaban, she presented an episode of acute chest pain. Her left heart catheterization showed 100 % occlusion of anterior descending coronary artery. Two drug eluting stents were placed; she was started on clopidogrel, maintained on aspirin, and switched back to VKA (INR 3.0–4.0) and is asymptomatic ever since for the past 5 months.

Case 7

A 52-year-old female with a diagnosis of APS based on persistently positive aCL IgG and one episode of DVT. She was initially managed with enoxaparin (1 mg/kg/day) for 6 months, but given her preference, she was switched to rivaroxaban. She was placed on rivaroxaban for 3 months when she presented to the emergency department with left sided weakness, expressive aphasia and dysarthria. A CT scan showed cerebral artery infarct. Rivaroxaban was discontinued and VKA started after a short course of enoxaparin. Currently, after 3 months of VKA treatment (INR 3.0–4.0), she displays mild residual left

sided weakness, but her aphasia is almost completely improved.

Case 8

A 46-year-old female had APS diagnosis due to lower-extremity DVT and persistent triple aPL positivity. She was managed with rivaroxaban for 1 year when she developed a stroke. She was kept on rivaroxaban, to which she was adherent for another year, until she had a second stroke. The neurology department increased rivaroxaban dose from 20 mg QD to 30 mg QD and also prescribed a pulse therapy of cyclophosphamide. As an outpatient of our rheumatology service, rivaroxaban was discontinued and she was started on VKA (INR 3.0–4.0). Currently, she displays a loss of strength in the right upper and lower left extremities.

Discussion

Although NOAC were apparently an attractive treatment alternative for APS patients, reports of its efficacy are controversial. It is not known how many APS patients were included in the NOAC DVT trial. But, since among patients with acute DVT, approximately 10 % have APS, it seems reasonable to think that APS patients were included in these trials [4].

A descriptive analysis of 26 patients, followed for a median time of 19 months with either dabigatran or rivaroxaban, showed only one relapse [5]. Savino Sciascia et al. treated 35 patients with rivaroxaban and after a mean follow-up of 10 months; none had experienced thrombotic recurrence [8]. On the other hand, Schaefer et al. described failure of NOAC to prevent thrombotic events in three patients [9], as well Win and Rogers [10]. In another series of 12 patients, two had recurrent DVT within the first few months of starting rivaroxaban [11].

Many considerations should be made before interpreting these findings. Schaefer et al. included two patients with previous arterial thrombosis and the one with venous thrombosis had relapsed after discontinuation of rivaroxaban for 6 days [9]. Win and Rogers described three patients with recurrent thrombosis, but two of them had prior arterial manifestations [10]. The two patients that had recurrent events reported by Son et al. had triple positivity [11]. In addition, the only patient out of 26 with thrombotic recurrence had a previous arterial event [5]. In Savino Sciascia et al. study, patients did not have any thrombotic recurrence, but only patients with DVT were included [8].

It might be suggested that there is a specific high-risk group for arterial thrombotic events: those with previous arterial manifestations and/or with triple positivity. They might not be protected by NOACs. In our series, there were two patients with previous arterial events before taking rivaroxaban and

both had a new onset of arterial thrombosis after rivaroxaban use. The first patient had renal infarction and evolved with cognitive dysfunction and sluggish speech shortly after starting the NOAC. Stroke was a previous manifestation in the second patient, but an acute myocardial infarction occurred despite rivaroxaban. All of the reported patients in this series developed thrombosis while receiving rivaroxaban without missing a single dose.

The experience with NOAC in APS is limited. Only a few case series with a limited number of patients were reported. We are aware of two ongoing trials that could clarify the effectiveness and safety of NOACs in APS. In the Rivaroxaban in Antiphospholipid Syndrome (RAPS) protocol, an ongoing randomized controlled phase II/III clinical trial, only APS patients with previous venous events were selected [4]. Therefore, RAPS trial will not answer the question if rivaroxaban can be protective against arterial thrombosis or recommended to those APS patients with previous arterial events. Until the equivalent dosing of NOAC to a target INR range between 3.0 and 4.0 is known, they should not be recommended for secondary arterial thromboprophylaxis [8]. Nevertheless, another trial, named TRAPS (Rivaroxaban in Thrombotic Antiphospholipid Syndrome), will include patients with clinical manifestations of APS, including arterial events and/or pregnancy morbidity. In the TRAPS trial, only patients with triple positivity will be eligible [12].

Many possible biases should be taken into consideration. Son et al. reported that the two patients with recurrence of thrombosis, besides triple positivity, had APS secondary to systemic lupus erythematosus (SLE) [11]. RAPS is including primary and secondary APS, based on a previous study that detected no difference in the risk of recurrent thrombosis between primary and secondary APS [13]. Associated hydroxychloroquine, which has antithrombotic properties [14], and antiplatelet treatments, like aspirin and clopidogrel, are not taken into account when considering the decision between the use of VKAs and NOACs.

Against NOAC use, it must be emphasized that their elimination depends on renal function, a major concern for contra-indication in severe kidney impairment. Moreover, performing LA detection in patients treated with NOAC is worrisome. Merriman et al. reported that 13 of 19 patients on rivaroxaban tested positive for the presence of LA, but only one was truly positive [15]. Russell's viper venom time (RVVT), widely used to detect LA, is most affected in the presence of rivaroxaban. This can be explained because both test and drug share the same target, the factor Xa [15]. Two strategies can be considered to minimize a false-positive LA: perform the testing 24 h after the discontinuation of rivaroxaban [16] or perform the Taipan snake venom time test, which is poorly affected [8]. Finally, we have to note that there is no known effective antidote if a major bleeding takes place during rivaroxaban use [5].

Favoring NOAC use, we should remember that thrombosis despite VKA use still occurs in 5 to 20 % of APS patients, which means that no drug protects completely against thrombus formation [5]. Another advantage of NOAC is that bridging therapy with low-molecular weight heparin is not necessary due to its rapid onset of action [9]. Moreover, NOAC do not require diet adjustments and the troublesome routine laboratory monitoring with anticoagulation tests because of their predictable pharmacokinetics [17].

Recently, anti-factor Xa antibodies were found in APS patients, but not in control patients with other autoimmune rheumatic diseases or healthy controls. The presence and functional effects of anti-factor Xa are promising because some NOACs directly inhibit factor Xa. It could be possible that this group of patients would be eligible for their use [18].

Conclusion

Until the RAPS and the TRAPS trial results are published, NOAC use in APS has to be reserved for exceptional cases. We reported here eight primary APS patients that had complications while receiving rivaroxaban. When analyzing the thrombosis prevention in patients with previous arterial events specifically, isolated reports with an adverse outcome have emerged. This group of "high-risk" patients was not included in RAPS trial. Decision to use a NOAC for APS should be balanced and discussed on an individual basis. We conclude that currently, VKA remain the mainstay treatment in thrombotic APS.

Acknowledgments We thank Professors Angela Pinto Duarte and Claudia Marques from Recife and Drs Bernardo Chedier and Paula Murari Nascimento from Rio de Janeiro, who contributed with the data collection.

Disclosures None.

References

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Kritis SA (2006) International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 4:295–306
2. Tahir F, Riaz H, Riaz T, Badshah MB, Riaz IB, Hamza A, Mohiuddin H (2013) The new oral anti-coagulants and the phase 3 clinical trials – a systematic review of the literature. *Thromb J* 11: 18
3. Levy RA, Signorelli FV (2014) Patient-health care provider relationship: how can it impact on APS (Hughes' syndrome) adherence to treatment? *Lupus* 23:1265–1268

4. Cohen H, Doré CJ, Clawson S, et al. (2015) Rivaroxaban in antiphospholipid syndrome (RAPS) protocol: a prospective, randomized controlled phase II/III clinical trial of rivaroxaban versus warfarin in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without SLE. *Lupus*; Published online before print May 4, 2015. doi: 10.1177/0961203315581207
5. Noel N, Dutasta F, Costedoat-Chalumeau N, Bienvenu B, Mariette X, Geffray L, Sene D, Chaidi RB, Michot JM, Fain O, Darnige L, Ankri A, Cacoub P, Piette JC, Saadoun D (2015) Safety and efficacy of oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 14:680–685
6. Ruiz-Iratorza G, Hunt BJ, Khamashta MA (2007) A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 57:1487–1495
7. Danowski A, Rego J, Kakehasi AM et al (2013) Diretrizes para o tratamento da síndrome do anticorpo antifosfolípideo. *Rev Bras Reumatol* 53(2):184–192
8. Savino S, Breen K, Hunt BJ (2015) Rivaroxaban use in patients with antiphospholipid syndrome and previous venous thromboembolism. *Blood Coagul Fibrinolysis* 26(4):476–7
9. Schaefer JK, McBane RD, Black DF, Williams LN, Moder KG, Wysokinski WE (2014) Failure of dabigatran and rivaroxaban to prevent thromboembolism in antiphospholipid syndrome: a case series of three patients. *Thromb Haemost* 112:947–50
10. Win K, Rodgers GM (2011) New oral anticoagulants may not be effective to prevent venous thromboembolism in patients with antiphospholipid syndrome. *Am J Hematol* 89:1017
11. Son M, Wypasek E, Lowenhoff-Celinska M, Undas A (2015) The use of rivaroxaban in patients with antiphospholipid syndrome: a series of 12 cases. *Thromb Res* 135(5):1035–6
12. Rivaroxaban in Thrombotic Antiphospholipid Syndrome (TRAPS) Trial. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02157272> Accessed May 13, 2015
13. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR (1995) The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 332:993–997
14. Ruiz-Iratorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA (2010) Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 69(1):20–8
15. Merriman E, Kaplan Z, Butler J, Malan E, Gan E, Tran H (2011) Rivaroxaban and false positive lupus anticoagulant testing. *Thromb Haemost* 2011:105
16. Góralczyk T, Iwaniec T, Wypasek E, Undas A (2015) False-positive lupus anticoagulant in patients receiving rivaroxaban: 24 h since the last dose are needed to exclude antiphospholipid syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis* 26(4):473–5
17. Arachchillage DJ, Cohen H (2013) Use of new oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 15:331
18. Artim-Esen B, Pericleous C, Mackie I, Ripoll VM, Latchman D, Isenberg D, Rahman A, Ioannou Y, Giles I (2015) Anti-factor Xa antibodies in patients with antiphospholipid syndrome and their effects upon coagulation assays. *Arthritis Res Ther* 17(1):47

ANEXO D – Artigo publicado – Antiphospholipid Syndrome On Cloud (APSONCloud): web-based monitoring of oral anticoagulation

Lupus (2017) 26, 179–185

http://lup.sagepub.com

PAPER

Antiphospholipid Syndrome On Cloud (APSONCloud): web-based monitoring of oral anticoagulation

F Nogueira¹, F Signorelli^{2,3} and RA Levy¹

¹Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil; ²Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil; and ³Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

Antiphospholipid Syndrome (APS) is an autoimmune disease characterized by recurrent thromboses and fetal losses with the presence of antiphospholipid antibodies. The main treatment to prevent recurrent thrombotic events is oral anticoagulation with vitamin K antagonist (VKA), which requires frequent monitoring and dosage adjustments. Outpatient anticoagulation monitoring has its limitations, such as patients spending long hours between the testing procedure and waiting for the results to be adjusted. To optimize this adjustment and to improve APS patients-doctors relationship, we developed a website to help monitor APS patients, called Antiphospholipid Syndrome On Cloud or APSONCloud. To test it, since March 2014 to March 2016, we registered 20 patients with APS that have inserted 132 international normalized ratio (INR) values. Sixty two percent were out of range and it took on average 7 hours for the doctor in charge to adjust these values. The mean time in therapeutic range was 58.1%. Our preliminary experience in monitoring VKA oral anticoagulation on APSONCloud suggests that patients with APS might benefit from this web-based monitoring. *Lupus* (2017) **26**, 179–185.

Key words: APSONCloud; antiphospholipid syndrome; INR; vitamin K antagonist; warfarin

Introduction

Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune disease characterized by recurrent arterial or venous thrombosis and/or recurrent fetal losses with the persistent presence of antiphospholipid antibodies (aPL). These antibodies are detected by immunological assays, named anti-cardiolipin and anti-beta₂ glycoprotein I immunoglobulin isotypes G, M or by the coagulation test called lupus anticoagulant. According to the current diagnostic criteria of APS, aPLs must be positive on repeated testing with 12 weeks interval.¹

The treatment recommendation for thrombotic APS is long-term anticoagulation with an oral vitamin K antagonist (VKA) aiming to prevent thrombotic recurrence. In fact, thrombosis recurrence is the most common cause of complications and

death in patients with APS.² However, anticoagulation may increase the risk of bleeding.³ Moreover, VKA action is related to genetic profile and influenced by diet variations and other drugs.⁴ For these reasons VKA treatment requires education on dieting and drug interaction, proper adhesion and regular monitoring with frequent dosage adjustments.

Anticoagulation with VKA requires monitoring through international normalized ratio (INR) and dosage adjustment that should be based on the most recent possible result.⁵ For patients with APS who have had previous venous thrombosis a target INR range between 2.0 and 3.0 is recommended. For those patients with past arterial events, the recommended INR target range is between 3.0 and 4.0.⁶

Patients may have to dedicate an entire day to anticoagulation monitoring. One particular way to improve the limitations of outpatient monitoring is using a portable coagulometer or point-of-care device (PoC). Studies have shown that PoC accuracy is satisfactory and it can be used in clinical settings,⁷ like the coagulation clinic, where it can be used to perform INR tests during patients' visits, eliminating the necessity of going and waiting

Correspondence to: Felipe Nogueira, Faculdade de Ciências Médicas, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Boulevard 28 de setembro, 77, 3º andar, sala 333 20551-900, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

Email: felipe.nogueira@gmail.com

Received 13 April 2016; accepted 15 June 2016

© The Author(s), 2016. Reprints and permissions: <http://www.sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav>

10.1177/0961203316658558

for the test to be performed at a central laboratory. Moreover, PoC might be acquired and used by the patient to perform INR self-testing. With the INR result, doctors might educate their patients to adjust their VKA/warfarin dose when necessary (self-management).

We want to propose another way of monitoring INR to improve the patient-doctor relationship for those with APS: web-based INR recording and monitoring. The primary objective of this work was to develop the so-called “APSONCloud” (Antiphospholipid Syndrome On Cloud), a website for INR monitoring designed for patients with APS. Our secondary objective is to test and to improve the website, registering a number of patients. In this article, we describe how APSONCloud was developed, how it works and our experience using it to monitor oral anticoagulation with VKA in patients with APS.

Material and methods

Our team is composed by two medical doctors that regularly care for APS patients and a software engineer postgraduate fellow. The primary aim of this study was to develop APSONCloud, a website for INR monitoring for patients with APS. Using doctors' experiences caring for patients with APS we defined the basic functions of APSONCloud. For the website to work for both the patient and doctor both must be registered within the system and, more critically, both need to use the system regularly. Thus, our secondary objective was to test APS patients' website usage.

Patients are registered by one of the study participants. To make the registration process as fast as possible, patients are registered with some mandatory information: email and password (both used to log into the system), patient's name, picture and INR target range. After registration, the patients could login at the APSONCloud site and record their latest INR result and current VKA dose along with any observations that may be useful. The site provides some basic recommendations and procedures according to INR result and target range. For instance, we wanted the patients to answer a specific set of questions if their INR result was out of target. When the patient records this information, the system should suggest the date when the next INR test should be performed. More importantly, APSONCloud must automatically send this information and the patients' contact details to the doctor's email.

After these basic functions (patient, doctor and INR registration and INR history visualization) were developed and ready to use, we invited a series of patients to use the system and, according to their difficulties and inputs, improve it. All selected patients were diagnosed according to current APS criteria.¹ All patients must have internet access and some basic computer skills in order to use APSONCloud. A photograph for visual identification of the patient within the system was taken.

As exclusion criteria, we adopted the following: (i) APS patients that were not using warfarin, such as pregnant patients; (ii) patients with cognitive disability; (iii) patients under 18 years of age; and (iv) patients that refused to be a part of study and/or to sign the disclosure and consent form.

We registered patients in the system between March 2014 and December 2015. All of them were outpatients from our Rheumatology Service or from the participant doctors' private practice. INRs were registered between 21 March 2014 and 15 March 2016. INRs could be tested by self-testing using a PoC at any other laboratory chosen by the patient. Patients from our Rheumatology Service could use our hospital central laboratory. Finally, this study has been approved by the local ethics committee of Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Results

The primary goal of this work was achieved with the development of APSONCloud with easy execution. Here, we summarize the steps followed by patients and doctor using the website. After logging into the site, the patients are able to visualize a table and a graph with their INR historical profile. As show in Figure 1, to inform the current INR result, patients just need to click on *New INR* button on the left. Then, patients are required to fill in a form with the current INR result and date together with his/her warfarin daily dose. Since many of our patients do not take the same dose each day, the site requires informing the doses taken in each of the 7 days of the week. After submitting the information, if INR is within target range, APSONCloud *suggests* a date when the next INR test should be done. If it is out of range, the system requires the patient to answer if they had bleeding and if their diet changed. After sending this information, the new INR process inclusion finishes with the site showing, again, a suggested date for performing the next INR test.

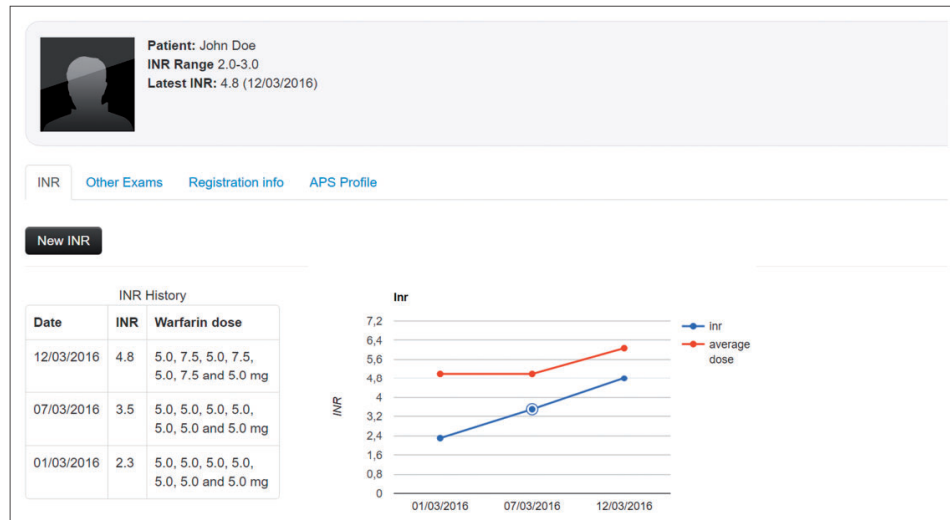


Figure 1 INR history.
INR: international normalized ratio.

Figure 2 shows how APSONCloud makes date suggestions for the next INR test.

For doctors, the process starts with the registration by study participants. Upon registration, they could choose to receive emails of INR out of range, within range or both. With this flexibility, one doctor could be responsible to assist only when the INR value is within range and a different doctor could receive INR values out of range and make warfarin dose adjustments.

When doctors enter the system, they see a list of “new” INR results. Each entry on this list is marked in a specific color according to its urgency. INR values that are below or equal to 1.5 or an INR above or equal to 4.5 is colored red. An out of range INR that does not fall in these conditions are colored with yellow; green is used to color INR results within the advised individual range. After the doctor contacts the patient and adjusts the dose as necessary, the corresponding INR entry should be marked as “checked”. Since the objective of this list is to show only INR values that have yet to be adjusted, if out of range, or seen, if within range, a checked INR will never appear on this list again (it could be seen on a patient’s historical profile). Figure 3 shows an example of new INR results list.

If a doctor clicks in a patient’s link, to access the patient’s INR historical data, it will be displayed in the same way that the patient sees it, as shown in Figure 1. The table shows INR history together

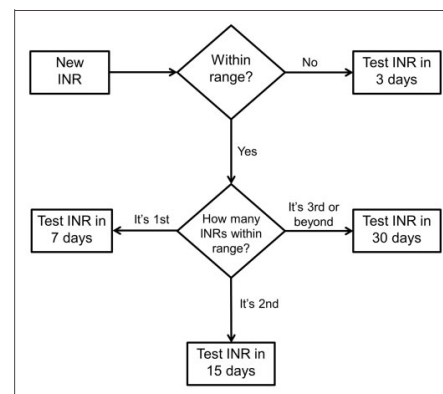


Figure 2 Date suggestion algorithm used on APSONCloud.
INR: international normalized ratio.

with daily warfarin dose and the graph shows INR values and the average warfarin dose of the week. Doctors might also see or register historical APS information, such as aPL profile, type of APS (thrombotic, obstetric or both), number of arterial or venous events, number of miscarriages (if pertinent) and if the patient had or has any non-criteria manifestations, such as thrombocytopenia, livedo reticularis, heart valve disease and cognitive impairment.



Figure 3 New INR list.
INR: international normalized ratio.

When an INR registered by the patient is out of range, a doctor in charge sends recommendations regarding warfarin dose adjustment to the patient's email registered in the system.

We have so far registered 20 APS outpatients from our Rheumatology Service as well private practice patients. Of those, 85% ($n=17$) were female, mean age was 41 years and ranged from 23 to 63. Of those, 13 have registered at least one INR result.

Patients inserted their INR values in the system almost without any difficulties with a total of 138 INR values inserted by all patients combined. In some cases, our patients spontaneously sent an explanatory email to the doctor right after registering an INR result. On another occasion, a patient inserted his first INR together with the number of warfarin pills taken rather than the dose in milligrams. Also, three patients on five occasions registered the same INR result more than once. Some of them realized and contacted us by email to remove the additional INR entry.

Removing duplicated results, 132 INR results were inserted with a mean of 10.6 results per patient, ranging from 1 to 48 results (considering patients who inserted INR). Of those, 70 (53.1%) INR measurements were within the patient's target range and 62 (46.9%) were outside range and the mean time in therapeutic range (TTR) using Rosendaal *et al.*'s method⁸ was 58.1%, as shown in Table 1. Regarding the INR values out of range, only 15 were less or equal to 1.5 or higher or equal

to 4.5. On 12 occasions, patients reported minor bleedings. The lowest registered INR was 1.17 and the highest was 12.4; the patient was instructed in a few minutes after INR registration to go to an emergency health service, on which a new INR of 5.1 was obtained, showing the importance of APSOnCloud. On average, the doctor in charge took 7 hours to adjust VKA dose of out of range INR values.

Discussion

Ferreira *et al.* studied the efficacy and security of INR tele-monitoring on 453 patients during 4 years. INR measurements could be tested at specialized laboratories or by patient self-testing using a PoC. INR results were sent by patients by SMS text messages that were responded to with the recommendation regarding VKA dose and when the next INR was due. In 83% the INR was within range but only patients with already stable INR values were included. All patients completed the study. According to the authors, the tele-monitoring system was safe and effective, with low prevalence of major or minor bleeding. As the author pointed out, one of their study limitations, as well as ours, was that selected patients must understand and be an autonomous user of technology.⁹ But unlike APSOnCloud, they selected only adherent patients with good control of anticoagulation. This explains

Table 1 INR values registered on APSONCloud

Patient	Number of inserted INRs	INRs within range	INRs out of range	Latest INR date	Average INR	TTR %	Patient registration date
NM (id 10)	48	33	15	15 Mar 16	2.6	68.4	24 Mar 14
MD (id 9)	24	8	16	22 Feb 16	3.1	55.6	24 Mar 14
GM (id 27)	13	8	5	26 Jan 16	2.9	53.9	30 Sep 15
BB (id 25)	12	6	6	5 Mar 16	3.1	53.2	15 Sep 15
VC (id 30)	7	4	3	30 Jan 16	3.1	55.2	28 Dec 15
DS (id 26)	7	4	3	19 Feb 16	2.8	70.9	30 Sep 15
TM (id 13)	6	0	6	31 Jul 15	2.5	26.3	16 Aug 14
JT (id 22)	5	3	2	27 Jul 15	2.0	63	5 Nov 14
LS (id 17)	3	3	0	22 Aug 14	2.4	100	15 Sep 14
SC (id 28)	3	1	2	17 Feb 15	3.9	70.7	23 Nov 15
CD (id 7)	2	0	2	23 Sep 14	3.5	22.3	16 Mar 14
DF (id 29)	1	0	1	14 Mar 15	1.3	N/A	24 Nov 15
JT (id 8)	1	0	1	21 Mar 14	1.8	N/A	21 Mar 14
Total	132	70 (53.1%)	62 (46.9%)	—	2.8 (mean)	58.1* (mean)	—

INR: international normalized ratio; TTR: time in therapeutic range (using the method of Roseendal et al.).

*TTR mean considered only in patients with two or more INRs.

in part the high percentage of therapeutic INR range during their study, as well no recorded drop-outs. In our study, until now only 65% of our patients have recorded any INR result and their normal therapeutic range was 53.1%.

There has been a number of studies^{10–13} comparing computer-aided VKA monitoring and dosing with person-to-person dosage adjustment performed by doctors. Web-based warfarin dosing aid AuriculA started in 2006 and has more than 1 million INR measurements and 53000 patients. Dose suggestion by AuriculA was better than person-to-person adjustment in most cases.¹⁰ Ryan et al. performed a randomized controlled trial to compare anticoagulation control of patients using an internet system in an anticoagulation clinic. One hundred and sixty two patients were enrolled, of which 132 completed the study. The median time within the therapeutic range was higher for the patients using the system (74% vs 58.6%, $p < 0.001$).¹¹ However, some important details of how these systems work were not shared. For instance, none of these papers have shown how their systems prompt patients to enter relevant data together with INR result. In addition, how the system performed warfarin dose adjustments was not discussed. Thus, were not able to develop functionalities or interfaces similar to AuriculA or Ryan et al.'s system. Nevertheless, the studies^{12–13} discussed their dosing algorithm in details, showing it performed better than manual adjusting. The percentage of APS patients on these studies, if any, was not informed.

Regarding APS, there is an international web registry called APS ACTION designed to study

patients with APS patients.¹⁴ All APS history is registered in a detailed way. Patient's blood samples are collected and stored for future analysis. Inasmuch APSONCloud is designed for anticoagulation control, we are not aware at present of a web registry for patients with APS for this purpose. We are interested in the progression of INR over time aiming at better anticoagulation control. This will reduce treatment complications and improve medical and APS patient-doctor relationships.

The main limitation of our study is adherence: 35% ($n=7$) of our registered patients have not registered any INR results. As shown in Table 1, of the remaining 13 patients, three have not registered any INR since 2014 and only eight have registered INR this year. Of those that stopped registering INR in the last year, all but one patient, who became pregnant, did not give any explanation for it. We may try to reduce this problem by programming the system to send an e-mail when a patient reaches a defined amount of time (i.e., a month) since his last INR registration. This is not a guarantee because some of these non-adherent patients have also missed scheduled visits on our rheumatology service. We have to continue highlighting to our patients that adherence, which involves compliance and persistency, is crucial on anticoagulation control.¹⁵ This is even more important in APS because in a recent study of APS patients even those taking higher doses of VKA had less INR within therapeutic range than patients with atrial fibrillation.¹⁶

It is possible that some patients are adopting self-management and adjusting their doses

Table 2 Main outcomes of self-testing/self-management found on meta-analysis studies

Reference	Number of studies used	Thromboembolic events	Bleeding events	Mortality
Douketis and Singh, 2006	14 RCT	Reduction	Reduction	Reduction
Connoek et al., 2007	16 RCT 8 non-RCT	Reduction	No difference	Reduction
Wells et al., 2007	16 RCT	Reduction	No difference	Reduction
Christensen et al., 2007	10 RCT	Reduction in major complications		
Health Quality Ontario, 2009	17 RCT	Reduction	No difference	No difference
Garcia-Alamino et al., 2010	18 RCT	Reduction	Reduction (PST) No difference (PSM)	Reduction
Bloomfield et al., 2011	22 RCT	Reduction	No difference	Reduction
Heneghan et al., 2012	11 RCT	Reduction	No difference	No difference
Xu et al., 2012	5 RCT	Reduction	No difference	Reduction
Siebenhofer et al., 2014	8 Systematic reviews	Reduction in all reviews	No difference	Reduction in 6 reviews
Sharma et al., 2015	26 RCT	Reduction	No difference	No difference

RCT: randomized controlled trial; PST: patient self-testing; PSM: patient self-management.

Table 3 Surrogate outcomes of self-testing/self-management meta-analysis studies

Reference		Anticoagulation control	Quality of life
Connoek et al., 2007	16 RCT 8 non-RCT	No comments	Improved (4 of 6 studies)
Wells et al., 2007	16 RCT	Improved	Improved (5 studies)
Christensen et al., 2007	10 RCT	Improved	No comments
Health Quality Ontario	16 RCT	Improved	Improved
Garcia-Alamino et al., 2010	18 RCT	Improved (12 studies)	No comments
Bloomfield et al., 2011	22 RCT	No difference	Improved (8 of 11 studies)
Xu et al., 2012	5 RCT	Improved	No comments

RCT: randomized controlled trial.

Anticoagulation control was measured by patient's INR mean time in therapeutic range or percentage of INR results on range. Quality of life was measured by different tools.

themselves. As shown in Tables 2 and 3, several meta-analyses^{17–27} have shown that self-testing with and without self-management improves INR control, patient's quality of life and major complications are avoided. For instance, thromboembolic events might be reduced by 40–50%.²⁶ However, an early study estimated that just 1% of patients are using self-testing and 95% of them do not self-manage their doses but call the anticoagulation clinic for instructions.²⁸

Finally, Signorelli et al. have shown that APS patients are still having thrombosis recurrence while using new oral anticoagulants. These medications must be used with extreme caution concluding that VKA is still the mainstay treatment of APS.²⁹ Given that scenario, it is likely that thrombotic treatment is not going to change and systems focused on anticoagulation control for patients with APS are worth developing and studying.

This was a pilot study and there are still improvements to be made to the APSOnCloud system. We plan to support “multiple clinics” and we will be able to invite other doctors and patients from other rheumatology or APS services. We will support at least English language, since patient and doctor interfaces are available only in Portuguese. One of our patients got pregnant and as expected stopped registering INR. Thus, APSOnCloud must have this kind of status indication.

From our experience with APSOnCloud and other results in the literature, we believe patients with APS might benefit from computer aided-treatment.

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This work was supported by FAPERJ (grant number E26/111.806/2012).

References

- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295–306.
- Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GR, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1011–1018.
- Lee A, Crowther M. Practical issues with vitamin K antagonists: elevated INRs, low time-in-therapeutic range, and warfarin failure. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31: 249–258.
- Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31: 326–343.
- Fuster V, Rydén LE, Cannon DS, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2011; 123: e268–e367.
- Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1487–1495.
- Bloomfield HE, Krause A, Greer N, et al. Meta-analysis: effect of patient self-testing and self-management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes. *Ann Intern Med* 2011; 154: 472–482.
- Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993; 69: 236–239.
- Ferreira F, Antunes R, Neves RC, et al. INR telemonitoring: Efficacy and safety of a telemonitoring program in 453 patients. *Acta Med Port* 2012; 25: 297–300.
- Grzymala-Lubanski L, Sjölander S, Renlund H, et al. Computer aided warfarin dosing in the Swedish national quality registry AuriculA – Algorithmic suggestions are performing better than manually changed doses. *Thromb Res* 2013; 131: 130–134.
- Ryan F, Byrne S, O’Shea S. Randomized controlled trial of supervised patient self-testing of warfarin therapy using an internet-based expert system. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1284–1290.
- Cafolla A, Melizzi R, Baldacci E. “Zeus” a new oral anticoagulant therapy dosing algorithm: A cohort study. *Thromb Res* 2011; 128: 325–330.
- Rasmussen RS, Corell P, Madsen P, et al. Effects of computer-assisted oral anticoagulant therapy. *Thromb J* 2012; 10: 17.
- Erkan D, Lockshin MD. APS ACTION – AntiPhospholipid Syndrome Alliance For Clinical Trials and InternatiOnal Networking. *Lupus* 2012; 21: 695–698.
- Levy R, Signorelli F. Patient–health care provider relationship: How can it impact on APS (Hughes’ syndrome) adherence to treatment? *Lupus* 2014; 23: 1265–1268.
- Pastori D, Parrotto S, Vicario T, et al. Antiphospholipid syndrome and anticoagulation quality: A clinical challenge. *Atherosclerosis* 2016; 244: 48–50.
- Douketis JD, Singh D. Self-monitoring and self-dosing of oral anticoagulation improves survival. *Evid Based Cardiovasc Med* 2006; 10: 124–126.
- Connock M, Stevens C, Fry-Smith A, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of different models of managing long-term oral anticoagulation therapy: A systematic review and economic modelling. *Health Technol Assess* 2007; 11: iii–iv.
- Wells PS, Brown A, Jaffey J, et al. Safety and effectiveness of point-of-care monitoring devices in patients on oral anticoagulant therapy: A meta-analysis. *Open Medicine* 2007; 1: e131–146.
- Christensen TD, Johnsen SP, Hjortdal VE, et al. Self-management of oral anticoagulant therapy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2007; 118: 54–61.
- Health Quality Ontario. Point-of-Care International Normalized Ratio (INR) Monitoring Devices for Patients on Long-term Oral Anticoagulation Therapy. *Ont Health Technol Assess Ser* 2009; 9: 1–114.
- García-Alamino JM, Ward AM, Alonso-Coello P, et al. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD003839.
- Bloomfield HE, Krause A, Greer N, et al. Meta-analysis: Effect of patient self-testing and self-management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes. *Ann Intern Med* 2011; 154: 472–482.
- Heneghan C, Ward A, Perera R, et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: Systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2012; 379: 322–334.
- Xu Z, Wang Z, Ou J, et al. Two monitoring patients methods of oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valve prosthesis: A meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2012; 33: 38–47.
- Siebenhöfer A, Jeitler K, Horvath K, et al. Self-management of oral anticoagulation. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 83–91.
- Sharma P, Scotland G, Cruickshank M, et al. Is self-monitoring an effective option for people receiving long-term vitamin K antagonist therapy? A systematic review and economic evaluation. *BMJ Open* 2015; 5: e007758.
- Wittkowsky AK, Sekreta CM, Nutescu EA, et al. Barriers to patient self-testing of prothrombin time: National survey of anticoagulation practitioners. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 265–269.
- Signorelli F, Nogueira F, Domingues V, et al. Thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome treated with rivaroxaban: A series of eight cases. *Clin Rheumatol* 2016; 35: 801–805.